

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIŲ SANTRAUKA**

*Vaistinis preparatas neberegistruotas*

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> ląstelių/250 ml infuzinė dispersija.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### 2.1 Bendras aprašymas

Autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės aktyvuotos PAP-GM-CSF (Sipuleucel-L).

### 2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Viename maišelyje yra autologinių vienbranduolių periferinio kraujo ląstelių, aktyvuotų PAP-GM-CSF (prostato rūgštine fosfataze-granulocitų makrofagų-kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi) įskaitant ne mažiau kaip 50 x 10<sup>6</sup> autologinių CD54<sup>+</sup> ląstelių.

Ląstelinė sudėtis ir ląstelių skaičius Provenge dozėje skirsis, priklausomai nuo paciento leukaferzės. Be antigeną pateikiančių ląstelių (*angl. Antigen presenting cells (APC)*), galutiniame preparate yra T ląstelių, B ląstelių, ląstelių žudikių (LŽ) ir kitų ląstelių.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šiame vaistiniame preparate yra maždaug 800 mg natrio ir 45 mg kalio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Dispersija yra šiek tiek drumsta kreminės-rausvos spalvos.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Provenge skirtas suaugusiems vyrams gydyti nuo besimptomio arba su nežymiais simptomais metastazinio (ne visceralinio), kastracijai atsparaus prostatos vėžio, kai chemoterapija dar nėra kliniškai indikuotina.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Provenge turi būti leidžiamas tik prižiūrint gydytojui, kuris turi prostatos vėžio gydymo vaistais patirties, ir tik tokioje aplinkoje, kur yra gaivinimo įranga.

Dozavimas

Vienoje Provenge dozėje yra ne mažiau 50 x 10<sup>6</sup> autologinių CD54<sup>+</sup> ląstelių, aktyvuotų PAP-GM-CSF (*ang. prostatic acid phosphatase granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), suspenduotų 250 ml Ringerio laktato injekciniame tirpale, esančiame užsandarintame konkrečiam pacientui skirtame poliolefino maišelyje.

Rekomenduojamas gydymo kursas yra 3 dozės su maždaug 2 savaitių pertraukomis. Prieš kiekvieną Provenge dozę, maždaug 3 paras prieš suplanuotą infuzijos datą, atliekama įprasta leukaferzės procedūra. Prieš pirmą leukaferzės procedūrą būtina atlikti bendrą kraujo tyrimą (ang. *complete blood count*, CBC), kurio rezultatai turi būti vietinei gydymo įstaigai priimtinos ribose. Papildomus CBC tyrimus galima atlikti laikantis vietinių reikalavimų.

Jei dėl kokios nors priežasties pacientui planinė Provenge infuzija negalima, bet gydymo kursas bus tęsiamas ir toliau, pacientui teks atlikti papildomą leukaferzės procedūrą. Prieš pradėdant gydymą, pacientai turi būti informuoti apie šią galimybę. Kontroliuojamuosiuose klinikiniuose tyrimuose 25,4 % pacientų gydytų Provenge reikėjo daugiau nei 3 leukaferzės procedūrų, kad būtų galima atlikti 3 infuzijas. Daugiau nei 5 000 gydytų pacientų poregistracinio stebėjimo duomenimis šis dažnis yra maždaug 19 % (žr. 4.4 skyrių). Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu dozavimo intervalo diapazonas buvo nuo 1 iki 15 savaitių (žr. 5.1 skyrių).

#### Parengtinis gydymas (premedikacija)

Klinikinių tyrimų metu dažnai pasireiškė ūminės reakcijos į infuziją, pvz., drebulys, nuovargis, karščiavimas, pykinimas ir sąnarių skausmas. Siekiant sušvelninti tokias reakcijas, klinikinių tyrimų metu prieš infuziją buvo taikomas parengtinis gydymas paracetamoliu ir antihistamininiu vaistiniu preparatu.

Siekiant susilpninti galimas ūmines reakcijas į infuziją, pvz., drebulį ar karščiavimą, rekomenduotina maždaug 30 minučių prieš Provenge infuziją, pacientams taikyti parengtinį gydymą geriamuoju paracetamoliu ir antihistamininiu vaistiniu preparatu. Paracetamolio ir antihistamininio vaistinio preparato dozės turi būti skiriamos laikantis vietinių reikalavimų.

Tuo atveju, jeigu taikomas parengtinis gydymas, būtina atsižvelgti į paciento būklę ir galimas kontraindikacijas arba sąveikas.

#### Dozės koregavimas

Esant ūminei reakcijai į infuziją, infuziją galima nutraukti arba pristabdyti, priklausomai nuo reakcijos sunkumo. Esant reikalui, turi būti taikomas atitinkamas gydymas vaistais, pvz., paracetamoliu, intraveniniu H1 ir (arba) H2 receptorių blokatoriumi bei nedidele intraveninio petidino doze.

Kontroliuojamuosiuose klinikiniuose tyrimuose 23,8 % pacientų gydytų Provenge reikėjo opioidų (vienkartinės petidino dozės) infuzijos atlikimo dieną dėl infuzijos sukeltų reakcijų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jeigu prireikė nutraukti Provenge infuziją, jos atnaujinti negalima, jeigu infuzijos maišelis ilgiau kaip 3 valandas buvo laikomas kambario temperatūroje (25 °C) (žr. 6.3 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos

##### Senyvi žmonės

Joks dozės koregavimas senyvų žmonių populiacijoje nereikalingas.

##### Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Provenge poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nebuvo tirtas. Nėra specialių dozavimo rekomendacijų šiems pacientams.

##### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir (arba) yra hiperkalemija ir (arba) besilaikantys kalį ribojančios dietos

Provenge nebuvo tirtas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Reikia atsižvelgti į kalio kiekį esantį infuzijos dozėje, jei skiriama pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir (arba) tiems, kurie laikosi kalį ribojančios dietos. Prieš skiriant Provenge reikia pašalinti hiperkalemiją (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

Provenge nėra skirtas vaikų ir paauglių iki 18 metų populiacijai indikacijai suaugusiųjų vyrų besimptomio arba su nežymiais simptomais metastazinio (ne visceralinio), kastracijai atsparaus prostatos vėžio gydymui, kai chemoterapija dar nėra kliniškai indikuotina.

### Vartojimo metodas

Provenge skirtas tik autologiniam vartojimui, taikant intraveninę infuziją.

Provenge reikia sulašinti į veną maždaug per 60 minučių. Būtina sulašinti visą maišelio turinį. Ląstelių filtro vartoti negalima. Gyvybinių funkcijų rodikliai turi būti tikrinami bent 30 minučių prieš ir 30 minučių po kiekvienos infuzijos. Pacientus būtina stebėti bent 30 minučių po kiekvienos infuzijos. Širdies ir kraujagyslių liga sergančius arba širdies išemijos rizikos grupės pacientus gydytojai turi stebėti bent 60 minučių po kiekvienos infuzijos ir tikrinti gyvybinių funkcijų rodiklius praėjus 30 ir 60 minučių po infuzijos.

Jeigu prireikė nutraukti Provenge infuziją, jos atnaujinti negalima, jeigu infuzijos maišelis ilgiau kaip 3 valandas buvo laikomas kambario temperatūroje (25 °C).

### Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Provenge nebuvo tirtas dėl perduodamų užkrečiamųjų ligų, todėl gali kelti pavojų pernešti infekcines ligas sveikatos priežiūros specialistams dirbantiems su šiuo preparatu. Dirbant su Provenge, būtina laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Būtina įsitikinti, ar iš rinkodaros teisės turėtojo gauta PATVIRTINTA galutinio preparato perdavimo naudoti forma ir ar nepasibaigęs preparato tinkamumo laikas (žr. 6.6 skyrių).

Prieš infuziją turi būti patvirtinta, kad identifikavimo duomenys sutampa su esmine, unikalia paciento informacija ant Provenge maišelio ir galutinio preparato perdavimo naudoti formos.

Maišelį reikia išimti iš izoliuojančios poliuretano talpyklės ir patikrinti, ar nėra pratekėjimų, išorinių pažeidimų, svetimkūnių arba gabalų (krešulių).

Maišelio turinys bus šiek tiek drumstas, nuo kreminio iki rausvo atspalvio. Maišelio turinį lengvai pamaišykite ir iš naujo suspenduokite, tikrindami, kad nebūtų dalelių, gabalų ir krešulių. Ląstelinės medžiagos gumulėliai lengvai pamaišius turėtų iširti.

Negalima vartoti, jeigu ruošiant preparatą teka iš pakuotės arba jeigu pakuotėje lieka dalelių ar krešulių.

Išsami Provenge ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Bendrieji

Provenge skirtas tik autologiniam vartojimui ir jokiomis aplinkybėmis jo negalima vartoti kitiems pacientams. Prieš infuziją reikia patvirtinti, kad paciento tapatybės duomenys sutampa su esmine unikalia paciento informacija ant infuzinio maišelio ir galutinio preparato perdavimo naudoti formos (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius).

### Ūminės reakcijos į infuziją

Gydant pacientus Provenge, pastebėtos ūminės reakcijos. Gali būti tokios, ir ne tik tokios, ūminės reakcijos į infuziją (apie jas pranešta praėjus 1 parai po infuzijos) kaip karščiavimas, drebulys,

kvėpavimo sutrikimai (dispnėja, hipoksija ir bronchų spazmai), pykinimas, vėmimas, nuovargis, hipertenzija ir tachikardija. Ūminės reakcijos į infuziją atveju galima sulėtinti infuzijos greitį arba sustabdyti, priklausomai nuo reakcijos sunkumo. Prireikus reikia taikyti atitinkamą gydymą vaistais.

Kontroliuojamuosiuose klinikiniuose tyrimuose 23,8 % pacientų gydytų Provenge reikėjo opioidų (vienkartinės petidino dozės) infuzijos atlikimo dieną dėl infuzijos sukeltų reakcijų (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Būtina atidžiai stebėti pacientus, kuriems suprastėjusi širdies ar plaučių veikla (žr. 4.8 skyrių).

#### Infekcija

Pacientai, kurių teigiamas žmogaus imunodeficito viruso [ŽIV]- 1 ir 2, žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso [ŽTLV] 1 ir hepatito B ir C serumo mėginio rodmuo, buvo neįtraukti į kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus. Apie šiuos pacientus duomenų nėra.

Gydymą Provenge reikia atidėti aktyvia sistemine infekcija užsikrėtusiems pacientams ir tiems, kuriems patologiniai infekcijos reiškiniai. Gydant pacientus Provenge, pastebėtos sunkios infekcijos, įskaitant sepsį. Kai kurios infekcijos ir sepsis buvo susiję su centrinės venos kateterio (angl. *central venous catheter*, CVC) naudojimu. Siekiant sumažinti su kateteriu susijusių infekcijų riziką, CVC reikia naudoti tik pacientams, kurių išorinė prieiga prie venos labai prasta. Šiuos pacientus būtina atidžiai stebėti, ar nėra infekcijos simptomų ir požymių.

#### Embolija ir trombozė

Provenge reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra buvę embolinių ir trombozinių sutrikimų.

#### Cerebrovaskulinė liga

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu cerebrovaskuliniai reiškiniai (hemoraginis ir išeminis insultas) buvo nustatyti 3,5 % pacientų Provenge grupėje, lyginant su 2,6 % pacientų kontrolinėje grupėje. Klinikinis reikšmingumas nėra aiškus.

#### Širdies ir kraujagyslių veiklos sutrikimai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu miokardo infarktas buvo nustatytas 0,8 % pacientų Provenge grupėje, lyginant su 0,3 % pacientų kontrolinėje grupėje. Klinikinis reikšmingumas nėra aiškus.

#### Silpnos imuninės sistemos pacientai

Provenge turi būti vartojamas apdairiai pacientams, kurių imuninė sistema silpna, įskaitant ir tuos, kuriems taikomas sisteminis imunosupresinis gydymas, kruopščiai ir individualiai įvertinus galimą riziką ir naudą. Apie šiuos pacientus duomenų nėra.

#### Mikrobiologinis tyrimas

Provenge išleidžiamas infuzijai remiantis kelių tyrimų mikrobiniiais ir sterilumo rezultatais: mikrobinio užterštumo nustatymas dažant Gramo būdu, pagal endotoksinų turinį ir proceso sterilumą, taikant 2 parų inkubacinį laikotarpį, siekiant nustatyti mikrobinio augimo nebuvimą. Galutinio (7 parų inkubacijos) sterilumo tyrimo rezultatų dar nebus, kai bus atliekama infuzija. Jeigu sterilumo rezultatai taptų teigiami ir rodytų esant mikrobini užterštumą po to, kai buvo patvirtinta Provenge infuzija, rinkodaros teisės turėtojas apie tai praneš gydančiam gydytojui ir galės jo pareikalauti papildomos informacijos, siekdamas nustatyti užkrato šaltinį. Gydytojas turi stebėti ir (arba) gydyti pacientą, pagal aplinkybes.

#### Atsargumo priemonės užkrečiamųjų ligų kontrolei

Provenge yra ruošiamas iš konkretaus paciento kraujo ir netikrinama, ar yra perduodamų užkrečiamųjų medžiagų. Paciento leukaferozės medžiaga tikrinama, ar nėra perduodamų infekcinių medžiagų pagal taikomus valstybės narės reikalavimus. Tačiau, kadangi Provenge yra autologinis preparatas, dėl teigiamo tyrimo rezultato preparato gamyba stabdoma nebus. Todėl paciento leukaferozės medžiaga ir Provenge gali kelti virusinių infekcijų perdavimo riziką (ŽIV 1 ir 2, hepatito B ir C) su preparatu dirbantiems sveikatos priežiūros darbuotojams. Atsižvelgiant į tai, sveikatos

priežiūros specialistai, dirbdami su leukaferzės medžiaga ar Provenge, turi laikytis atitinkamų atsargumo priemonių.

Be to, yra šiek tiek rizikos užkrėsti virusine infekcija pacientą, jeigu preparatas skirtas ne jam. Taigi, labai svarbu, kad būtų kruopščiai laikomasi preparato ruošimo ir infuzijos procedūrų (žr. 6.6 skyrių). Primitytinai rekomenduojama, kaskart atlikus Provenge infuziją, su pacientu sietiną etiketę nuo infuzijos maišelio, kurioje nurodytas paciento vardas ir pavardė, preparato pavadinimas, raidinis kodas (ang. *chain of identity*, COI) ir preparato serijos numeris, nuimti ir įklijuoti į paciento ligos istoriją, kad būtų galima atsekti ryšį tarp paciento ir preparato serijos.

#### Atvejai, kai Provenge infuzuoti negalima

Kai kuriais atvejais pacientui gali nebūti galimybės atlikti planinės Provenge infuzijos. Taip gali atsitikti dėl išleidimo kriterijų nesilaikymo gamybos metu, pasibaigusio tinkamumo laiko arba todėl, kad pacientas negalėjo prisiderinti prie planinės infuzijos laiko. Tokiais atvejais pacientui gali būti reikalinga papildoma leukaferzės procedūra, jei gydymas tęstinas. Rekomenduotina, kad trumpiausias intervalas tarp leukaferzės procedūrų nebūtų trumpesnis nei 2 savaitės. Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu 25,4 % pacientų gydytų Provenge reikėjo daugiau nei 3 leukaferzės procedūrų, kad būtų galima atlikti 3 infuzijas. Daugiau nei 5 000 gydytų pacientų poregistracinio stebėjimo duomenimis šis dažnis yra maždaug 19 % (žr. 4.2 skyrių).

#### Imunizacija

Pacientų gydymo Provenge kurso metu vakcinavimo rizika ir nauda nebus atlyta. Todėl vakcinuoti, gydant Provenge, gyva susilpninta ar inaktyvinta vakcina reikia itin apdairiai.

#### Mokomoji medžiaga

Visi Provenge skirti ketinantys gydytojai turi susipažinti su mokomąja medžiaga ir pasirašyti mokymo patvirtinimo formą. Gydytojai turi pateikti mokymo medžiagą ir pacientui kartu su pakuotės lapeliu ir paciento perspėjimo kortele.

#### Natrio ir kalio kiekis

Vaistiniame preparate yra maždaug po 800 mg natrio kiekvienoje infuzijos dozėje. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste. Preparate taip pat yra maždaug po 45 mg kalio kiekvienoje infuzijos dozėje. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

#### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir (arba) yra hiperkalemija

Reikia atsižvelgti į natrio ir kalio kieki esantį infuzijos dozėje, jei skiriama pacientams, sergantiems širdies kraujagyslių ligomis ir (arba) esant sutrikusiai inkstų funkcijai. Prieš skiriant Provenge reikia pašalinti hiperkalemiją (žr. 4.2 skyrių).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Su Provenge sąveikos tyrimų neatlikta.

Provenge sukurtas imuninei sistemai stimuliuoti. Pacientai, kuriems yra imuninės sistemos sutrikimų, bei pacientai vartojantys sisteminius imunosupresinius vaistinius preparatus nebuvo įtraukti į kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus. Tuo pat metu vartojami imunosupresiniai vaistiniai preparatai (pvz., sisteminiai kortikosteroidai) gali turėti įtakos jo veiksmingumui ir (arba) saugumui. Todėl Provenge gydymo metu reikia vengti gydyti ir imunosupresiniais vaistiniais preparatais (pvz., sisteminiais kortikosteroidais). Būtina kruopščiai įvertinti pacientus ir nustatyti, ar medicininio požiūriu leistina sumažinti arba nutraukti gydymą imunosupresiniais preparatais prieš pradendant gydyti Provenge (žr. 4.4 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Provenge neskirtas moterims.

## Žindymas

Provenge neskirtas moterims.

## Vaisingumas

Poveikis vyrų vaisingumui nenustatytas.

Įprastiniai reprodukcijos ir toksiškumo išsivystymo tyrimai laikomi netaikytiniais, atsižvelgiant į šio autologiniam ląstelių gydymui skirto preparato kilmę ir klinikinę paskirtį.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Provenge gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai, nes gali sukelti nuovargį, svajulį, apalimą (sinkopę), drebulį ir galvos skausmą. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nedirbti su mechanizmais, jei po infuzijos pasireiškia minėti simptomai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Provenge saugumo įvertinimas pagrįstas duomenimis apie 601 prostatos vėžiu sergantį pacientą iš keturių atsitiktinės atrankos, kontroliuojamų klinikinių tyrimų (3 metastazinis, kastracijai atsparaus prostatos vėžio tyrimų ir 1 nuo androgenų priklausomo prostatos vėžio tyrimo) ir poregistracinio stebėjimo.

Prie sunkių nepageidajamų reakcijų priskiriamos ūminės reakcijos į infuziją, kateterio sukeltas sepsis, stafilokokinė bakteriemija, miokardo infarktas ir cerebriniai kraujavimai.

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidajamos reakcijos yra drebulys, nuovargis, piroksija, pykinimas, artralgija, galvos skausmas ir vėmimas.

Pagrindiniame atsitiktinės atrankos kontroliuojamame tyrimo (D9902B, IMPACT, žr. 5.1 skyrių) Provenge dėl nepageidajamų reakcijų buvo nutrauktas 1,5 % pacientų. Kai kuriems pacientams išsivystė infekcija, įskaitant sepsį. Kai kuriems pacientams pasireiškė infekcijos dėl užkrėsto preparato. Dėl šios priežasties tyrimą nutraukė nedidelis skaičius šių pacientų.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Šis nepageidajamų reakcijų sąrašas pagrįstas klinikiniais tyrimais ir poregistracinio stebėjimo duomenimis. Duomenys pateikiami pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $> 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\,000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal klinikinių tyrimų ataskaitas ir poregistracinio stebėjimo pranešimus

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažni	Bakteremija
	Nedažni	Kateterio sukeltas sepsis Kateterio sukelta infekcija Kateterio vietos infekcija Sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažni	Anemija*
	Dažni	Trombocitopenija*
	Nedažni	Eozinofilija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Svaigulys Parestezija* Burnos parestezija* Galvos skausmas
	Dažni	Cerebrovaskulinis įvykis Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis Tremoras Hipostezija Suburo smegenų kompresija Apalpinimas (sinkopė)
	Nedažni	Smegenų infarktas
Širdies sutrikimai	Dažni	Prieširdžių virpėjimas
	Nedažni	Miokardo infarktas Miokardo išemija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Hipertenzija Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Hipoksija Gargimas Dispneja
	Nedažni	Bronchų spazmai
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni	Vėmimas Pykinimas
	Dažni	Skausmai pilvo srityje
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Bėrimas Hiperhidrozė Niežėjimas Urtikarija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni	Artralgija Mialgija
	Dažni	Raumenų spazmai*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažni	Hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Drebulys Nuovargis Pireksija Skausmas Astenija
	Dažni	Į gripą panaši liga Diskomfortas krūtinėje
	Nedažni	Reakcija infuzijos vietoje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažni	Citratų toksiškumas*

\* Daugiausia susiję su leukaferezės procedūra



## Atrinktų nepageidajamų reakcijų apibūdinimas

### Ūminės reakcijos į infuziją

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 71,2 % Provenge gavusių pacientų infuzija sukėlė ūminę reakciją. Dažniausiai pasitaikančios reakcijos ( $\geq 20$  %) buvo drebulys, karščiavimas ir nuovargis. 95,1 % pacientų, pranešusių apie ūmines infuzijos sukeltas reakcijas, reiškiniai buvo lengvi ir vidutinio sunkumo. Karščiavimas ir drebulys paprastai praeina per 2 dienas (atitinkamai, 71,9 % ir 89,0 %).

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 3,5 % Provenge grupės pacientų pasireiškė sunkios (3 laipsnio) ūminės reakcijos į infuziją. Pasireiškė tokios reakcijos kaip drebulys, karščiavimas, nuovargis, astenija, dispnėja, hipoksija, bronchų spazmai, svaigulys, galvos skausmas, hipertenzija, raumenų skausmai, pykinimas ir vėmimas. Sunkios reakcijos buvo dažnesnės po antrosios infuzijos (2,1 % lyginant su 0,8 % po pirmosios infuzijos) ir sumažėjo iki 1,3 % po trečiosios. Keli (1,2 %) Provenge grupės pacientai buvo hospitalizuoti 1 paros bėgyje po infuzijos, siekiant nuslopinti ūmines, infuzijos sukeltas reakcijas. Provenge grupės pacientams nepasireiškė 4 ir 5 laipsnio ūminių reakcijų į infuziją.

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 23,8% pacientų Provenge grupėje reikėjo opioidų (vienkartinės petidino dozės) infuzijos atlikimo dieną dėl infuzijos sukeltų reakcijų, lyginant su 2,4% pacientų kontrolinėje grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Po preparato pateikimo į rinką pranešta apie sunkias infuzijos sukeltas reakcijas, tokias kaip hipotenzija ir sinkopė. Pasitaikė keli hospitalizacijos atvejai.

Pacientus reikia informuoti apie galimai uždelstą reakcijų pradžią ir rekomenduoti kreiptis į gydytoją, jei pasireiškia dispnėja, bronchų spazmai, svaigulys, bėrimas ar pireksija.

### Infekcija

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu infekcija pasireiškė 27,5 % Provenge grupės tiriamųjų ir 27,7 % kontrolinės grupės tiriamųjų. Sunki infekcija pasireiškė 4,7% Provenge grupės tiriamųjų ir 4,0% kontrolinės grupės tiriamųjų. Dažniausiai pasitaikanti sunki infekcija Provenge grupėje buvo kateterio sukeltas sepsis (0,7 %), stafilokokinė bakteremija (0,7 %), sepsis (0,7 %), stafilokokinis sepsis (0,5 %) ir pneumonija (0,5 %).

Poregistracinio stebėjimo duomenimis, buvo gauti pranešimai apie sunkias infekcijas, susijusias su prietaisu, sepsi susijusį su prietaisu, pneumoniją, sepsi, bakteremiją ir šlapimo takų infekciją.

### Leukaferezės sukeltos nepageidajamos reakcijos

Kiekvienai Provenge dozei, maždaug 3 paras prieš suplanuotą infuzijos datą, taikoma įprasta leukaferezės procedūra. Leukaferezės procedūros metu paprastai kaip antikoaguliantas naudojamas citratas, tačiau jis gali sukelti hipokalcemiją. Kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose apie nepageidajamas reakcijas buvo pranešama dažniausiai praėjus  $\leq 1$  parai po leukaferezės procedūros, įskaitant ir toksikozę dėl citratų (14,6 %), burnos parestziją (12,0%) ir parestziją (11,1 %). Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu papildomos nepageidajamos reakcijos buvo pastebėtos dažniausiai praėjus  $\leq 1$  parai po leukaferezės procedūros, įskaitant ir nuovargį (5,5 %), drebulį (4,0 %), raumenų spazmus (3,0 %), svaigulį (2,8 %) ir anemiją (2,8 %). Be to, iš spontaninės ataskaitos po preparato pateikimo į rinką, buvo gauti pranešimai apie pasireiškusią trombocitopeniją, kurią laikinai sukėlė leukaferezė.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidajamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidajamą reakciją po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidajamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

## 4.9 Perdozavimas

Kiekvieną Provenge infuziją sudaro maksimalus ląstelių skaičius, kurį galima pagaminti per vieną leukaferozės procedūrą. Provenge esantis ląstelių skaičius nėra didesnis už ląstelių skaičių, gautą iš leukaferozės. Apie perdozavimo atvejus duomenų nėra nei po vienos infuzijos, nei po viso Provenge gydymo kurso.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Imunostimuliatoriai, kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas: L03AX17.

#### Veikimo mechanizmas

Provenge - tai autologinių ląstelių imunoterapija, skirta sužadinti imuninį atsaką, nukreiptą prieš prostatos rūgštinę fosfatazę (PAP), daugumai prostatos vėžių būdingą antigeną. Iš paciento paimtos periferinio kraujo vienbranduolės ląstelės auginamos suaktyvintus PAP-GM-CSF sulietu baltymu, kurį sudaro PAP, sujungta su granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriu (GM-CSF), imuninių ląstelių aktyvatoriumi. Kultivuojant *ex vivo* pasėlį su PAP-GM-CSF, aktyvuotos APC (antigeną pateikiančios ląstelės) prijungia ir suskaldo rekombinantinį tikslinį antigeną į peptidus, kurie vėliau pateikiami T ląstelėms. Preparato charakteristika rodo, kad PAP ir PAP-GM-CSF sulietam baltymui specifinės T-ląstelės generuojasi gydymo metu ir yra aptinkamos pacientų periferiniame kraujyje po gydymo Provenge.

#### Farmakodinaminis poveikis

Išleidžiant kiekvieną seriją, tikrinamas kiekvieno preparato antigeno aktyvumas ląstelėse (APC) pagal padidėjusią jų paviršiaus CD54 ekspresiją po to, kai buvo atliktas pasėlis su PAP-GM-CSF. CD54 yra prisijungimo ir papildomai stimuliuojanti molekulė, būdama imunologinės sinapsės susidarymui tarp APC ir T ląstelių. CD54 aktyvumo laipsnis susijęs su bendruoju išgyvenamumu atsitiktinės atrankos kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, atliekamuose vartojant Provenge preparatą sergantiems metastaziniu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu. D9902B (IMPACT) klinikiniame tyrime, ištirti 237 iš 512 atsitiktinai atrinktų pacientų, ar jiems pasireiškė humoralinis ar ląstelinis imuninis atsakas (T ląstelių proliferacija ir gamma-interferonas ( $\gamma$ IFN) ELISPOT (ang. *Enzyme-linked immunosorbent spot*) metodu) į tikslinius antigenus tyrimo pradžios ir 6, 14, bei 26 savaičių vizitų metu. Antikūnų (IgM ir IgG) atsakas į PAP-GM-CSF ir PAP antigenus pasireiškė Provenge grupėje stebėjimo laikotarpiu. T ląstelių proliferacinis ir  $\gamma$ IFN ELISPOT atsakas į PAP ir PAP-GM-CSF pasireiškė iš paciento periferinio kraujo paimtose ląstelėse tolesnio stebėjimo laikotarpiu Provenge grupėje, o ne kontrolinėje grupėje. Provenge grupėje buvo korelacijų tarp ląstelinio ar antikūnų atsako į PAP ar PAP-GM-CSF bei geresnis išgyvenamumas. Neutralizuojantis antikūnų atsakas į GM-CSF buvo laikinas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Provenge veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems besimptomiu arba su nežymiais simptomais metastaziniu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu tirtas trijuose panašiuose III fazės, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotuose, kontroliuojamuose, daugiacentriuose tyrimuose: D9902B (IMPACT), D9901, ir D9902A. Šiuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams chirurginė arba cheminė kastracija buvo nesėkminga (pvz., liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono [ang. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH] agonistu ar gonadotropiną atpalaiduojančio hormono [angl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRh] antagonistu), ir šie pacientai sirgo metastazine minkštųjų audinių ir (arba) kaulų liga. Pacientams nereikėjo opioidinių analgetikų skausmui malšinti, ir dauguma jų prieš tai nebuvo gydyti chemoterapija.

Po atsitiktinės atrankos abiejų gydymo grupių pacientams buvo atliktas 3 leukaferozės procedūrų kursas (maždaug su 2 savaičių pertrauka per 1–15 savaičių laikotarpį). Po kiekvienos leukaferozės procedūros praėjus 3 paroms buvo infuzuojamas Provenge arba kontrolinė medžiaga. Kontrolinė medžiaga sudarė neaktyvuotos autologinės periferinio kraujo vienbranduolės ląstelės. Progressuojant

ligai, pacientai buvo gydomi gydytojo nuožiūra, atliekant kitą priešvėžinę intervenciją. Kontrolinės grupės pacientai galėjo būti įtraukti pagal atviro tyrimo protokolą ir gauti tiriamąjį autologinį ląstelinį gydymą, naudojant kontrolinio preparato ruošimo metu kriokonservuotas ląsteles.

### IMPACT tyrimas

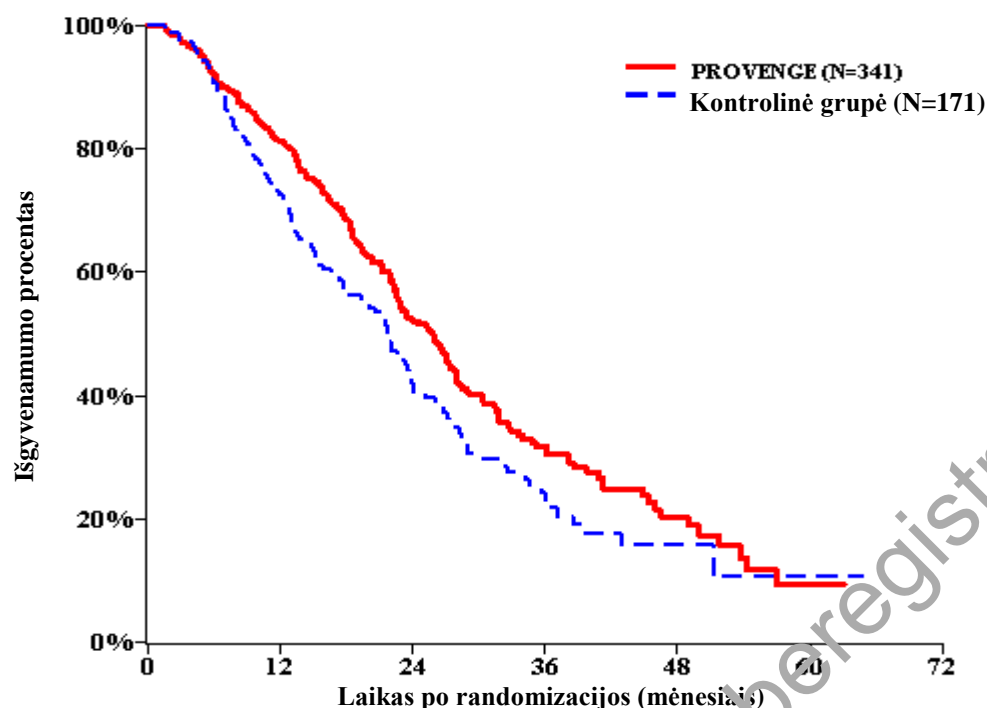
IMPACT tyrimas buvo atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotas, kontroliuojamas, daugiacentris tyrimas, atliekamas pacientams, sergantiems besimptomiu arba su nežymiais simptomais metastaziniu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu. Įtraukimo kriterijus atitikę pacientai sirgo minkštųjų ir (arba) kaulinių audinių metastazine liga, jiems tuo metu arba praeityje liga akivaizdžiai progresavo ir buvo atliekama chirurginė arba cheminė kastracija, ir patvirtintas prostatos specifinio antigeno (PSA) serume didėjimas ir (arba) kaulinių ar minkštųjų audinių ligos progresavimas, o taip pat buvo priskirti Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG) 0 ar 1 veiksmingumo stadijai. Neįtraukimo kriterijai buvo visceralinės (kepenų, plaučių ar smegenų) metastazės, piktybinis eksudacinis pleuritas ar piktybinis ascitas, pataloginiai ilgųjų kaulų lūžiai, gresiantys ilgųjų kaulų pataloginiai lūžiai (radiografijos duomenimis >50% kortikalinė erozija), stuburo kompresija, prostatos vėžio sukeltas vidutinis ar didelis skausmas, narkotinių analgetikų vėžio sukeliama skausmui malšinti vartojimas, gydymas chemoterapija bent 3 mėnesiai iki randomizacijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas. Papildomos vertinamosios baigtys: laikas iki objektyvaus ligos progresavimo, laikas iki klinikinio progresavimo ir prostatos specifinio antigeno (PSA) dvigubėjimo laikas (angl. PSA *doubling time*, PSADT).

Iš viso 512 pacientų atsitiktinės atrankos būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į Provenge grupę (n=341) arba į kontrolinę grupę (n=171). Amžiaus mediana – 71 metai, 90 % pacientų buvo europidai, ir visų numatytoji gyvenimo trukmė buvo mažiausiai 6 mėnesiai. Trisdešimt penkiems procentams pacientų jau buvo atlikta radikali prostatektomija, 54 % buvo taikyta lokali radioterapija ir 82 % buvo taikyta kombinuota androgenų blokada. Visų pacientų pradinis testosterono lygis buvo < 50 ng/ml.

Keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų buvo gydomi bisfosfonatais ir 18 % prieš tai buvo taikoma pirminė chemoterapija, įskaitant ir docetakselį. Aštuoniasdešimt dviem procentams pacientų nustatyta ECOG 0 stadija; 75 % – pagal Glisoną ≤ 7; 44 % sirgo kaulinių ir minkštųjų audinių liga; 48 % sirgo tik kaulų; 7% sirgo tik minkštųjų audinių liga, o 43 % buvo daugiau kaip dešimt kaulinių metastazių.

Statistiškai reikšmingas pagerėjimas pagal išgyvenamumo rodiklius pastebėtas Provenge gydytų pacientų grupėje, 22,5 % sumažėjusi mirties rizika, lyginant su kontroline grupe (žr. 2 lentelę ir 1 pav.). Iš kontrolinės grupės pacientų 64 % perėjo į grupę, kurioje gavo tiriamąjį autologinių ląstelių imunoterapiją, naudojant kontrolinio preparato ruošimo metu kriokonservuotas ląsteles; pacientai nebuvo randomizuoti vėlesnei autologinių ląstelių imunoterapijai.

## Kaplano-Mejerio bendra išgyvenamumo kreivė, IMPACT tyrimas



Pagal pogrupio retrospektyvinės analizės rezultatus galima spręsti, kad gydymas Provenge preparatu turėjo geresnį poveikį pacientams, kurių pradinis PSA < 22,1 ng/ml [šansų santykis (ŠS)= 0,521 (95 % PI: 0,309; 0,879)]. Tarpiniai rezultatai stebėti pacientams, kurių pradinis PSA > 22,1 iki 50,1 ng/ml [ŠS=0,685 (95 % PI: 0,431, 1,088)] pacientams, kurių pradinis PSA nuo > 50,1 iki 134,1 ng/ml [ŠS=0,819 (95 % PI: 0,532; 1,262)]. Mažesnis gydymo poveikis stebėtas tiems, kurių pradinis PSA > 134,1 ng/ml [ŠS=0,853 (95 % PI: 0,554; 1,315)].

Laiko iki objektyvaus ligos progresavimo, laiko iki klinikinio progresavimo ar PSA dvigubėjimo laiko (PSADT) analizės statistiškai nebuvo reikšmingos.

### Paremiantys tyrimai

D9901 tyrimas buvo atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotas, kontroliuojamas daugiacentris tyrimas atliktas metastaziniu, kastracijai atspariu, prostatos vėžiu sergantiems ir su vėžiu susijusių skausmų nepatiriantiems pacientams. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki ligos progresavimo, tačiau buvo nepasiekta statistinis reikšmingumas. Bendras išgyvenamumo rodiklis nebuvo tyrimo tikslu, o tik iš anksto numatyta analizė. Provenge preparatu gydyti pacientai, lyginant su kontroline grupe, turėjo statistiškai reikšmingą išgyvenamumo pranašumą.

Trečiasis tyrimas, D9902A, savo pobūdžiu panašus į D9901 tyrimą, buvo nutrauktas neužbaigus planuojamo rezultatų didėjimo, remiantis laiku iki ligos progresavimo D9901 tyrime. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki ligos progresavimo, o papildomas – bendrasis išgyvenamumas. Nė vienas rezultatas nepasiekė statistinio reikšmingumo.

### Tyrimo rezultatų suvestinė

2 lentelėje pateikiami bendri išgyvenamumo rezultatai gauti iš IMPACT, D9901 ir D9902A tyrimų.

**2 lentelė. Bendra išgyvenamumo suvestinė (visi pacientai randomizuoti)**

	POVEIKIS		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontrolinė grupė (N=171)	Provenge (N=82)	Kontrolinė grupė (N=45)	Provenge (N=65)	Kontrolinė grupė (N=33)
Bendras išgyvenamumas Mediana, mėn. (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)
Šansų santykis (95% PI)	0,775 <sup>a</sup> (0,614, 0,979)		0,586 <sup>b</sup> (0,388, 0,884)		0,786 <sup>b</sup> (0,484, 1,278)	
p-reiškė 36-mėn. išgyvenamumas (%)	0,032 <sup>a</sup> 32 %	23%	0,010 <sup>c</sup> 34%	11%	0,331 <sup>c</sup> 32 %	21%

<sup>a</sup> Šansų santykis ir p-reiškė, remiantis Kokso modeliu, pritaikytu PSA (ln) ir LDH (ln) bei sluoksniuojant pagal bisfosfonatų vartojimą, kaulinių metastazių skaičių ir pirminį Glisono laipsnį.

<sup>b</sup> Šansų santykis pagal nepritaikytą Kokso modelį.

<sup>c</sup> p-reiškė remiantis loginės eilės testu.

Sutrumpinimai: PI = pasikliautinis intervalas.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimų pateikti Provenge tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant prostatos vėžį (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Provenge yra autologinių ląstelių terapija. Provenge kilmė tokia, kad įprasti farmakokinetiniai, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimai netaikytini.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų toksikologinių, kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Natrio laktatas  
Kalio chloridas  
Kalcio chloridas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Izoliuojančioje talpyklėje

18 val.

### Išėmus iš izoliuojančios talpyklės

Šį vaistinį preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu nevertojamas iš karto, laikyti nurodytomis sąlygomis ne ilgiau kaip 3 valandas kambario temperatūroje (25 °C).

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Maišelį iki infuzijos laikyti izoliuojančioje talpyklėje, kad būtų palaikoma tinkama laikymo temperatūra (2°C–8°C).

Talpyklės negalima šaldyti ar užšaldyti.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga**

250 ml dispersija tiekama maišelyje (iš orui pralaidaus poliolefino trilaminato su 3 šabloninėmis jungtimis (2 jungtis smaigui ir 1 jungtis su užsandarintu vamzdeliu).

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Provenge skirtas tik autologiniam vartojimui. Prieš infuziją paciento tapatybės duomenys turi būti sulyginami su esmine unikalia paciento informacija ant infuzinio maišelio ir galutinio preparato perdavimo naudoti formos.

Provenge dar nebuvo tirtas dėl perduodamų užkrečiamųjų ligų. Paciento leukaferozės medžiaga tikrinama, ar nėra perduodamų infekcinių medžiagų pagal taikytinus valstybės narės standartus. Tačiau, kadangi tai autologinis preparatas, dėl teigiamo tyrimo rezultato preparato gamyba nėra stabdoma. Todėl paciento leukaferozės medžiaga ir Provenge gali kelti užkrečiamųjų ligų perdavimo riziką medikams dirbantiems su šiuo preparatu. Dirbdami su leukaferozės medžiaga ar Provenge, atitinkamai, sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis tinkamų atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

### Ruošimo instrukcija

#### *Prieš ruošiant ar vartojant Provenge*

- Provenge transportuojamas tiesiai į medicinos įstaigą, kur bus atliekama infuzija. Infuzijos maišelis yra įdėtas į izoliuojančią poliuretano talpyklę ir supakuotas transportavimo dėžėje. Izoliuojanti talpyklė ir jos išorinė dalis yra pakuotės yra sukurtos Provenge tinkamai transportuoti ir palaikyti temperatūrai iki pat infuzijos. Negalima švitinti.
- Būtina atidaryti išorinę transportavimo dėžę ir patikrinti preparatą bei specialias, konkrečiam pacientui skirtas etiketes ant izoliuojančios talpyklės viršutinės dalies. Negalima išimti izoliuojančios talpyklės iš transportavimo dėžės arba atidaryti jos dangtelį tol, kol pacientas neparengtas infuzijai.

#### *Kaip pasiruošti infuzijai*

Pasiruošimas infuzijai vykdomas aseptinėmis sąlygomis.

#### Ką patikrinti prieš infuziją

- Būtina įsitikinti, kad galutinio preparato perdavimo naudoti forma, kurioje nurodyti paciento tapatybės duomenys, tinkamumo data ir laikas, vartojimo statusas (patvirtinta infuzijai ar atmesta) yra gauta iš rinkodaros teisės turėtojo.
- Būtina įsitikinti, kad paciento tapatybės duomenys sutampa su esmine, unikalia paciento informacija ant Provenge maišelio ir galutinio preparato perdavimo naudoti formos.
- Kai pacientas parengtas infuzijai ir gauta PATVIRTINTA galutinio preparato perdavimo naudoti forma, Provenge maišelį reikia išimti iš izoliuojančios talpyklės ir patikrinti, ar nėra pratekėjimų, išorinių pažeidimų, svetimkūnių arba dalelių (krešulių).
- Maišelio turinys bus šiek tiek drumstas, nuo kreminio iki rausvo atspalvio. Maišelio turinį lengvai pamaišykite ir iš naujo suspenduokite, tikrindami, kad nebūtų dalelių ir krešulių. Iš ląstelių susidarę gumulėliai lengvai pamaišius turėtų išsisklaidyti.

- Jeigu Provenge maišelyje yra pratekėjimų, jeigu jis pažeistas arba, jeigu lengvai pamaišius maišelyje lieka dalelių ar krešulių, preparato **vertoti negalima**.

#### *Vartojimas*

- Infuziją būtina pradėti kol nepasibaigę tinkamumo data ir laikas, nurodyti galutinio preparato perdavimo naudoti formoje ir ant maišelio etiketės. **Negalima pradėti Provenge infuzijos, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.**
- Turi būti naudojama tik viena iš dviejų jungčių smaigui ir, kad būtų išvengta užkrėtimo, jos negalima atidaryti iki pat vartojimo.
- Provenge reikia sulašinti maždaug per 60 minučių, naudojant adatą didele anga, tinkama raudoniesiems kraujo kūneliams perpilti. Tokia periferinio perpilimo sistema paprastai naudojama klinikinėje praktikoje kraujo komponentams perpilti. **Infuzijai negalima naudoti laštelių filtro.** Būtina suvartoti visą maišelio turinį.
- Jeigu prirėikė nutraukti Provenge infuziją, jos atnaujinti negalima, jeigu infuzijos maišelis buvo laikomas kambario temperatūroje (25 °C) ilgiau kaip 3 valandas.

#### *Po infuzijos*

- Užbaigus infuziją, su pacientu sietina etiketė turi būti nuimta nuo maišelio ir įklijuota į paciento ligos istoriją.
- Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Jungtinė Karalystė

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

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/867/001

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDICINOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UZ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI



## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nyderlandai

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nyderlandai

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per šešis mėnesius nuo rinkodaros teisės suteikimo dienos. Vėliau rinkodaros teisės turėtojas periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytais Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Provenge rinkai kiekvienoje valstybėje narėje rinkodaros teisės turėtojas turi suderinti su nacionaline kompetetinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formą. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat turi suderinti su nacionaline kompetetinga institucija bet kokius reikalavimus

aferezės centrų išankstiniam auditui ir sveikatos priežiūros specialistų mokymo kursams prieš naudojant Provenge.

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti, kad visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie turėtų skirti ar naudoti Provenge, gautų šią medžiagą:

1. Preparato charakteristikų santrauką (PCS);
2. Mokomąją medžiagą sveikatos priežiūros specialistams;
3. Gydomo Provenge planus;
4. Aferezės kateterių priežiūros lapus;
5. Mokomąją medžiagą pacientams;
6. Paciento priminimų kortelę, kurioje rašomos planuojamos leukaferzės ir infuzijos datos.

Mokomojoje medžiagoje sveikatos priežiūros specialistams turi būti šie pagrindiniai elementai:

- mokymų baigimo pažymėjimas, suderintas su nacionaline kompetetinga institucija;
- pacientų atranka gydymui Provenge;
- specialūs reikalavimai Provenge ruošimui ir vartojimui;
- identifikavimo duomenų reikalavimų seka;
- reikalavimas pateikti pacientams mokomąją medžiagą ir paaiškinti, kaip naudoti paciento priminimų kortelę;
- esamas ES pacientų, gydytų nuo metastazinio, kastracijai atsparaus prostatos vėžio, registras ir kaip jį suvesti pacientų duomenis.

Mokomoji medžiaga pacientams ir (arba) slaugytojams, kurioje paaiškinama apie:

- leukaferzės procedūrą;
- gydymo Provenge procedūrą.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Rinkodaros teisės turėtojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Sukurti ir vesti vyrų, sergančių nemetastaziniu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu stebėjimo ES registrą, kad būtų galima vertinti bendrą išgyvenimą, išeminio insulto ar miokardo infarkto riziką po gydymo Provenge bei kitas nustatytas bei galimas rizikas (P13-1 stebėjimo klinikinis tyrimas)	Tyrimo protokolo pateikimas kartu su pirmuoju periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP). Tarpiniai duomenys pateikiami kiekviename PASP. Baigiamoji klinikinio tyrimo ataskaita iki 2018 m. gruodžio 31 d.
Pateikti duomenis iš stebėjimo JAV registro (PROCEED, P10-3 klinikinis tyrimas)	Tarpiniai duomenys pateikiami kiekviename PASP Baigiamoji klinikinio tyrimo ataskaita iki 2016 m. rugsėjo 30 d.
Pateikti P-11 klinikinio tyrimo rezultatus, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto tyrimo, kuriame vertinamas Provenge lyginant su placebo pacientams sergantiems nemetastaziniu prostatos vėžiu ir kuriems yra PSA padidėjimas po radiklios prostatektomijos.	Baigiamoji klinikinio tyrimo ataskaita iki 2020 m. gruodžio 31 d.
Atlikti P12-1 klinikinį tyrimą, skirtą įvertinti savybes, prognozuojančias teigiamus vaizdų tyrimus dėl atokių metastazių pacientams, kurie serga kastracijai atspariu prostatos vėžiu. Tyrimas turi pateikti pacientų pradinių savybių santrauką,	Tyrimo protokolo pateikimas per 1 mėnesį po rinkodaros teisės suteikimo. Tyrimo rezultatus atnaujinti kasmet. Baigiamoji klinikinio tyrimo ataskaita iki 2019 m. gruodžio 31 d.

įskaitant PSA ir PSA dvigubėjimo trukmę, pacientų, kuriems išsivystė metastazine liga, skaičių, po metastazinės ligos nustatymo taikomą vėlesnį gydymą ir veiksmingumo parametrus po vėlesnio gydymo, įskaitant PSA didėjimą, išgyvenimą be PSA didėjimo, laiką iki kito gydymo bei bendrą išgyvenimą.	
--	--

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

*Vaistinis preparatas neberegistruotas*

**A. ŽENKLINIMAS**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IZOLIUOJANTI POLIURETANO TALPYKLĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> ląstelių/250 ml infuzinė dispersija.

Autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės aktyvuotos PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename maišelyje yra autologinių vienbranduolių periferinio kraujo ląstelių, aktyvuotų PAP-GM-CSF (prostato rūgštine fosfataze-granulocitų makrofagų-kolonijas stimuliuojančiu faktoriu) įskaitant ne mažiau kaip 50 x 10<sup>6</sup> autologinių CD54<sup>+</sup> ląstelių.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas

Natrio laktatas

Kalio chloridas

Kalcio chloridas

Išsamesnės informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Lengvai pamaišykite ir reaguokite maišelio turinį.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Infuzijai į veną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

Negalima nuimti viršutinio izoliuojančio dangtelio ir neatidaryti izoliuojančios dėžės tol, kol neįvykdytos šios sąlygos:

- gauta PATVIRTINTA preparato perdavimo naudoti forma;
- pacientas atvyko į tyrimų centrą ir yra pasirengęs infuzijai.

Negalima pradėti infuzijos, jei pasibaigęs tinkamumo laikas, išlaikius 3 valandas kambario temperatūroje (25 °C) arba jei lengvai pamaišius, matosi dalelės/krešuliai.

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki Data {DD mėnuo MMMM}, Tinka iki Laikas {val.val.:min.min}, Laiko juosta

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Maišelį iki infuzijos laikyti izoliuojančioje talpyklėje, kad būtų palaikoma tinkama laikymo temperatūra (2°C–8°C).  
Talpyklės negalima šaldyti ar užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (EUA)**

EU/1/13/867/001

**13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Serijs/COI {serijos numeris ir vidinis kodas }  
Vardas, antras vardas, pavardė {paciento vardas, pavardė}  
{Paciento gimimo data}

**14. PARĖŽAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

### INFUZIJOS MAIŠELIS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> ląstelių/250 ml infuzinė dispersija.

Autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės aktyvuotos PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename maišelyje yra autologinių vienbranduolių periferinio kraujo ląstelių, aktyvuotų PAP-GM-CSF (prostato rūgštine fosfataze-granulocitų makrofagų-kolonijas stimuliuojančiu faktoriu) įskaitant ne mažiau kaip 50 x 10<sup>6</sup> autologinių CD54<sup>+</sup> ląstelių.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas

Natrio laktatas

Kalio chloridas

Kalcio chloridas

Išsamesnės informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Lengvai pamaišykite ir resuspenduokite maišelio turinį..

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Infuzijai į veną.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

Negalima pradėti infuzijos, jei pasibaigęs tinkamumo laikas, išlaikius 3 valandas kambario temperatūroje (25 °C) arba, jei lengvai pamaišius, matosi dalelės/krešuliai.

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS



Exp. Data {DD month YYYY }, Exp. Laikas {hh:mm}, Laiko juosta

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Maišelį iki infuzijos, laikyti izoliuojančioje talpyklėje, kad būtų palaikoma tinkama laikymo temperatūra (2°C–8°C).

Talpyklės negalima šaldyti ar užšaldyti.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### **11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

#### **12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

#### **13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Serija/COI { serijos numeris, raidinis kodas }  
Vardas, antras vardas, pavardė {paciento vardas, pavardė}  
{Paciento gimimo data}

#### **14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

#### **15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

#### **16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

Vaistinis preparāts neberegistrēots

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> ląstelių/250 ml infuzinė dispersija

Autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės aktyvuotos PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Provenge ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Provenge
3. Kaip vartoti Provenge
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Provenge
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Provenge ir kam jis vartojamas

Provenge naudojamas prostatos vėžiui gydyti. Jis sudarytas iš imuninių ląstelių (dalies natūralios Jūsų organizmo sistemos), paimtų iš Jūsų kraujo (dar vadinamomis autologinėmis imuninėmis ląstelėmis). Specialiu gamybos įrenginiu šios imuninės ląstelės yra sumaišytos su antigenais (baltymais, gebančiais stimuliuoti jūsų imuninę sistemą). Lašeline būdu (infuzavus) į veną, Provenge veikia mokydamas jūsų imunines ląsteles atpažinti ir naikinti prostatos vėžio ląsteles.

Provenge vartojamas prostatos vėžiui gydyti, jei jis išplito už prostatos ribų, bet dar nepasiekė kepenų, plaučių ir smegenų, tačiau jį neberegistruojama į vaistus, mažinančius vyriško hormono testosterono kiekį, tiems pacientams, kuriems chemoterapija nėra tinkamas gydymas.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Provenge

##### Provenge vartoti negalima

jeigu esate alergiškas (padidėjęs jautrumas) veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia kuri nors iš toliau išvardytų būklių, nes Jus reikės atidžiai stebėti infuzijos metu ir po jos.

- Visą organizmą veikianti infekcija (pvz., sepsis, pasireiškiantis aukšta temperatūra, pagreitėjusiu širdies susitraukimų dažniu ar kvėpavimu).
- Persirgtas insultas.
- Širdies būklė, taip pat ir užsikimšusios kraujagyslės, kas gali sukelti širdies smūgį (miokardo infarktą).
- Jūsų imunitetas pažeidžiamas (sumažėjęs jūsų imuninės sistemos gebėjimas kovoti su infekcija) arba, jei vartojate imunitetą slopinančių vaistų (pvz., tokių, kurie vartojami,

siekiant išvengti organo atmetimo ir tam tikrų vaistų, vartojamų reumatoidiniam artritui gydyti, išsėtinei sklerozei, Krono ligai ir opiniam kolitui gydyti).

- Ribojate natrio/kalio kiekį maiste arba yra sutrikusi Jūsų inkstų funkcija.

Gydytojas gali nuspręsti, kad Provenge jums netinka dėl vienos ar kelių šių būklių.

**Pirmą infuzijos dieną** po Provenge infuzijos gali kilti su infuzija susijusios reakcijos, pvz.:

- karščiavimas, drebulys, kvėpavimo sunkumas,
- silpnumas arba šleikštulio jausmas (pykinimas ir vėmimas),
- nuovargis,
- padažnėjęs širdies susitraukimų dažnis, aukštas kraujospūdis, žemas kraujospūdis, apalpinimas.

Šioms reakcijoms susilpninti gydytojas gali skirti paracetamolio arba antihistamininių vaistų diktą maždaug 30 minučių iki gydymo Provenge.

Jeigu pasireiškia **sunkios reakcijos** infuzijos metu, gydytojas gali arba sulėtinti, arba sustabdyti infuziją. Prireikus jums gali būti duodami kiti vaistai. Pasakykite gydytojui ar slaugytojai, jeigu prastai jaučiatės infuzijos metu.

Provenge gaminamas asmeniškai kiekvienam pacientui iš jo paties kraujo ląstelių ir turi būti vartojamas būtent jam.

Provenge tiriamas keletą kartų prieš vartojimą, siekiant nustatyti jo sterilumą. Kadangi jis turi būti lašinamas tuoj po to, kai buvo pagamintas, todėl galutiniai sterilumo rezultatai dar gali būti negauti prieš Jums infuzuojant Provenge. Jeigu galutiniai rezultatai rodo, kad jūsų vaistas buvo nesterilus, apie tai bus informuotas Jūsų gydytojas, todėl būsite atidžiai stebimi, ar neatsiranda bet kokių infekcijos požymių, o prireikus, atitinkamai gydomi.

#### **Kada Provenge vartoti negalima**

Kai kuriais atvejais gali nebūti galimybės atlikti planinės Provenge infuzijos. Tai gali būti dėl daugelio priežasčių, pvz.:

- problema imant jūsų kraujo ląsteles Provenge gamybai,
- nepakanka tinkamo tipo ląstelių vaistui gaminti,
- preparato užkrėtimas,
- vėlavimas pristatyti Provenge į kliniką, kur būsite gydomas,
- pristačius preparatą į kliniką, nustatoma, kad siunta pažeista; pvz., maišelis su preparatu prakiuręs arba susiformavo krešuliai ir jie nebeištirpsta.

Tokiais atvejais, jeigu gydytojas nusprendžia, kad reikia tęsti gydymo kursą, turi suorganizuoti kitą kraujo ląstelių paėmimą (atlikti leukaferезę) bei pakartoti gamybos procesą (informaciją apie leukaferезę žr. 3 skyriuje). Klinikinių tyrimų metu maždaug ketvirtadaliui pacientų reikėjo daugiau nei 3 leukaferезės procedūras, kad būtų galima atlikti 3 Provenge infuzijas.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Provenge vartojamas tik suaugusiems vyrams. Jaunesniems nei 18 metų vaikams ar paaugliams Provenge vartoti negalima.

#### **Kiti vaistai ir Provenge**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Prie jų priskiriami ir nereceptiniai bei augaliniai vaistai.

Provenge skirtas stimuliuoti Jūsų imuninę sistemą, todėl gydymas juo gali būti netinkamas, jei šiuo metu Jums taikomas kitas gydymas, galintis turėti įtakos Jūsų imuninės sistemos atsakui į Provenge poveikį, pvz., vartojate imunosupresinių vaistų, pvz., tokių, kurie vartojami gydyti arba siekiant

išvengti organo atmetimo reakcijos arba, jei vartojate tam tikrų vaistų reumatoidiniam artritui, išsėtinei sklerozei, Krono ligai ir opiniam kolitui gydyti.

Jeigu Provenge gydymosi laikotarpiu reikia vakcinacijos, pirmiausia turite pasitarti su savo gydytoju.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Provenge skirtas vartoti tik vyrams. Provenge poveikis vyrų vaisingumui iki šiol netirtas.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Po Provenge infuzijos galite apalpti, jausti nuovargį ar svaigulį, arba galvos skausmą, arba drebulį. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nesinaudokite jokiais įrengimais ar mechanizmais, kol nepasijusite geriau.

### **Provenge sudėtyje yra natrio ir kalio**

Vaisto sudėtyje yra:

- maždaug po 800 mg natrio kiekvienoje infuzijos dozėje. Pacientai, turintys širdies sutrikimų arba kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste, turi į tai atsižvelgti.
- maždaug po 45 mg kalio kiekvienoje infuzijos dozėje. Pacientai, kuriems susilpnėjusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste, turi į tai atsižvelgti.

## **3. Kaip vartojamas Provenge**

Provenge gali leisti tik gydytojas arba slaugytoja, jeigu jie yra paruošę dirbti su šiuo vaistu. Gydytojui arba slaugytojai skirtą informaciją, kaip ruošti ir vartoti Provenge, galima rasti šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Kadangi Provenge yra gaminamas iš Jūsų pačių kraujo ląstelių, Jūsų ląstelės bus imamos maždaug 3 paras prieš kiekvieną planinę infuziją. Ši procedūra trunka 3–4 valandas (žr. skyrių „Procedūros prieš gydymą Provenge“). Prieš paimant ląsteles, Jūsų kraujas bus tiriamas (žr. skyrių „Tyrimai“).

### **Procedūros prieš gydymą Provenge**

1. Pirmasis gydymo Provenge etapas yra paimti Jūsų kraujo ląsteles ir panaudoti asmeninei Provenge infuzijai gaminti. Šį etapą sudaro **leukaferezės** procedūra – tai procesas, kurį sudaro baltųjų kraujo kūnelių paėmimas iš kraujo, paprastai iš rankos venos. Kraujui paimti naudojamas aparatas, jame ištraukiami baltieji kraujo kūneliai, o likęs kraujas grąžinamas jums, paprastai per tą pačią ranką. Ši procedūra paprastai trunka 3-4 valandas. Tokią procedūrą jums atliks 3 kartus, likus maždaug 3 paroms prieš kiekvieną iš 3 Provenge infuzijų.
2. Antrasis etapas – nusiųsti paimtas jūsų ląsteles į specialų gamybos centrą, kur yra sumaišomos su antigenu ir paruošiamos infuzijai.

### **Tyrimai**

Dieną prieš imant kraujo ląsteles arba tą pačią dieną, jums bus paimtas kraujas bendram kraujo (angl. *complete blood count*, CBC) tyrimui. Šiuo tyrimu bus patikrinta, ar jums pakanka kraujo ląstelių saugiai atlikti leukaferezės procedūrą. Be to, jūsų kraują patikrins, ar jame nėra kokių nors specifinių virusų (pvz., ŽIV-1, ŽIV-2, B ar C hepatito). Šis tyrimas yra teisėtas reikalavimas ir skirtas užtikrinti, kad Jūsų kraujo kūnelius saugiai paruoštų Jus gydantys sveikatos priežiūros specialistai. Pagal visoje šalyje ar tyrimų centro taikomą praktiką, gydymo metu Jums gali prireikti papildomų CBC tyrimų. Jei Jums reikia išsamesnės informacijos apie kraujo tyrimus, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

### **Kaip vartojamas Provenge ir gydymo trukmė**

Gydytojas gali skirti paracetamolio arba antihistamininių vaistų likus 30 minučių iki gydymo Provenge, galimoms, jo sukeliams reakcijoms susilpninti.

Provenge preparatas jums bus lašinamas lašeline būdu (infuzija) į veną (leisti į veną).

Jums bus atliktos iš viso 3 Provenge infuzijos, maždaug 2 savaitių pertraukomis.

Pirmoji Provenge preparato infuzija bus atliekama maždaug 3 dienos po ląstelių paėmimo ir užtruks maždaug 1 valandą (taip pat žr. 2 skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Jus stebės ir prieš infuzuojant vaistą, ir infuzijos metu. Jeigu dėl kokios nors priežasties Provenge infuziją prireiks nutraukti, gydytojas jos pratęsti negalės tuo atveju, jei vaistas išbuvo kambario temperatūroje ilgiau nei 3 valandas.

Užbaigus infuziją, būsite stebimas bent 30–60 minučių, po to galėsite vykti namo.

Jūsų gydymą sudarys bent 6 vizitai į ląstelių paėmimo centrą ir (arba) kliniką. Jums dar gali prireikti vieno ar dviejų papildomų vizitų, kad būtų galima ištirti kraują prieš leukaferezės procedūrą (pagal įprastą praktiką klinikoje, kur gydotės) arba Jūsų kraują ištirs leukaferezės vizitų metu:

- 1 vizitas – kraujo ląstelių paėmimas (leukaferezė)
- 2 vizitas – Provenge infuzija
- 3 vizitas – kraujo ląstelių paėmimas (leukaferezė)
- 4 vizitas – Provenge infuzija
- 5 vizitas – kraujo ląstelių paėmimas (leukaferezė)
- 6 vizitas – Provenge infuzija

Gydytojas jums duos ląstelių paėmimo ir infuzijos vizitų planą. Jis bus įtrauktas į Jūsų Paciento priminimų kortelę, kurią turite atsinešti į kiekvieną susitikimą su gydytoju.

#### **Praleistos procedūros**

Labai svarbu, kad atvyktumėte paskirtu laiku. Jeigu praleisite paskirtą susitikimą, Jums nebebus galima infuzuoti Provenge, nes jis bus nebetinkamas vartoti. Gydytojas su Jumis suderins kitus vizitus ląstelėms paimti ir infuzijai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis Provenge poveikis**

Provenge, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Toliau aprašytas sunkiausias šalutinis poveikis.

#### **Su infuzija susijęs šalutinis poveikis**

Infuzijos metu arba 24 valandas po infuzijos Jums gali pasireikšti labai dažni simptomai, tokie kaip drebulys, karščiavimas, nuovargis, silpnumas, galvos skausmas, šleikštulys (pykinimas), vėmimas, raumenų skausmas ir svaigulys. Prie dažnų simptomų priskiriami alpimo epizodai, odos, lūpų ir (arba) nagų pamėlynavimas dėl deguonies trūkumo kraujyje, gargimas, aukštas arba žemas kraujospūdis ir pasunkėjęs kvėpavimas.

Praneškite gydytojui arba slaugytojai, jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš šių požymių, nes gali prireikti sulėtinti arba sustabdyti infuziją. Prireikus Jums gali būti duodama kitų vaistų.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją**, jeigu patiriate kurį nors šalutinį poveikį **keletą dienų po** infuzijos:

- dusulį, gargimą, svaigulį, bėrimą ar karščiavimą.

#### **Infekcija**

Pasakykite savo gydytojui, jeigu po gydymo Provenge Jums pasireiškia infekcijos simptomai, pvz., karščiavimas, temperatūra aukštesnė nei 38 °C, drebulys, padažnėjęs širdies plakimas, padažnėjęs kvėpavimas, svaigulys atsistojus, sumišimas ar pykinimas ir (arba) vėmimas.

## **Insultas**

**Nedelsdami kreipkitės gydytoją**, jeigu staiga nebegalite matyti viena akimi, tapo sunku kalbėti, vienoje kūno pusėje atsirado tirpulis ir (arba) silpnumas, nes tai gali būti insulto požymiai.

## **Širdies smūgis**

**Nedelsdami kreipkitės gydytoją**, jeigu jaučiate skausmą krūtinėje, kairės rankos skausmą ir (arba) tapo sunku įkvėpti, nes tai gali būti širdies smūgio požymiai.

Kitas galimas Provenge sukeliamas šalutinis poveikis

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 10 pacientų):**

- skausmas
- sąnarių maudimas arba skausmas (artralgija),
- leukaferozės procedūros metu pasireiškia dilgčiojimas, tirpulis arba neįprastas jautrumas (parestezija) aplink lūpas, burnoje ar rankose ir (arba) kojose,
- leukaferozės procedūros metu pasireiškia raumenų spazmai, skausmas krūtinėje ir žemas kraujospūdis (kurį sukelia vaistas (citratas), naudojamas kraujo krešėjimui stabdyti).
- Leukaferozės procedūra gali sukelti anemiją (raudonųjų kraujo kūnelių kiekio sumažėjimą).

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 10 pacientų):**

- į gripą panašus negalavimas,
- skausmai pilvo srityje,
- tremoras (drebėjimas),
- bėrimas ar niežulį sukeliantis bėrimas (dilgėlinė) arba niežulys,
- padidėjęs prakaitavimas,
- bakterijos kraujyje (bakteremija),
- susilpnėjęs lietimui pojūtis ar jautrumas (hipestezija),
- vieno iš stuburo slankstelių kolapsas (nugaros smegenų suspaudimas),
- nereguliarus arba greitas širdies darbas,
- insultas,
- laikini insulto simptomai,
- kraujas šlapime,
- diskomfortas krūtinėje,
- nuo leukaferozės procedūros sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti 1 iš 100 pacientų):**

- sunkus kraujo užkrečiamas (sepsis),
- sunkus kraujo užkrečiamas nuo užteršto kateterio (sepsis nuo kateterio),
- užkrečiamas nuo užteršto kateterio (su kateteriu susijusi infekcija)
- odos infekcija lašelinės dūrio vietoje,
- širdies smūgis,
- širdies smūgio požymiai,
- baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų eozinofilais, kiekio padidėjimas,
- infuzijos vietos reakcija (reakcija toje vietoje, kur įstatyta lašelinė).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **nurodyta nacionaline pranešimo sistema**, pateiktoje **V priede**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Provenge

Preparatą laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant izoliuojančios talpyklės ir ant infuzijos maišelio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus šio vaisto vartoti negalima.

Maišelį iki infuzijos laikyti izoliuojančioje talpyklėje, kad būtų palaikoma tinkama laikymo temperatūra (2°C–8°C).

Talpyklės negalima šaldyti ar užšaldyti.

Išėmus iš izoliuojančios talpyklės, Provenge būtina vartoti nedelsiant. Jeigu jis nevertojamas iš karto, laikymo trukmė ir sąlygos turi būti ne ilgiau kaip 3 valandos kambario temperatūroje (25 C).

Jokių preparatų negalima išmesti į kanalizaciją. Kadangi šio preparato infuziją atliks gydytojas arba slaugytoja, jie ir bus atsakingi už tinkamą preparato atliekų tvarkymą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Provenge sudėtis

Provenge **veiklioji medžiaga** yra autologinės vienbranduolės periferinio kraujo ląstelės, aktyvuotos PAP-GM-CSF (prostato rūgštine fosfataze-granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojančiu faktoriu) įskaitant ne mažiau kaip  $50 \times 10^6$  autologinių CD3+ ląstelių.

**Pagalbinės medžiagos** yra: natrio chloridas, natrio laktatas, kalio chloridas ir kalcio chloridas.

### Provenge išvaizda ir kiekis pakuotėje

Provenge yra šiek tiek drumsta kreminės-rausvos spalvos infuzinė dispersija, tiekama plastikiniuose maišeliuose su 3 šabloninėmis jungtimis.

Kiekviename Provenge maišelyje yra vienas individualiai paruoštas infuzinis preparatas, ir talpyklę galima atidaryti tik kai esate pasirengęs gydymui. Jūsų gydytojas arba slaugytoja patvirtins, kad Jūsų duomenys (pavardė ir gimimo data) sutampa su Provenge talpyklės etiketėje nurodytais duomenimis.

### Rinkodaros teisės turėtojas

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JF  
Jungtinė Karalystė  
Tel: (0)20 7554 2222  
Faks: (0)20 7554 2201  
dendreonuk@dendreon.com

### Gamintojas

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai



Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis pakuotės lapelis Europos vaistų agentūros tinklalapyje pateikiamas visomis ES ir EEE kalbomis.

---

### **Ši informacija skirta tik medikams arba sveikatos priežiūros specialistams:**

#### **Praktinė informacija medikams ir sveikatos priežiūros specialistams apie tai, kaip elgtis ruošiant ir naudojant Provenge infuzinę dispersiją**

Provenge turi būti leidžiamas tik prižiūrint gydytojui, kuris turi prostatos vėžio gydymo vaistais patirties, ir tik tokioje aplinkoje, kur yra gaivinimo įranga.

Svarbu, kad prieš naudodami Provenge, perskaitytumėte visą šios procedūros aprašymą.

#### **Dozavimas ir gydymo kursas**

Viename maišelyje yra autologinių vienbranduolių periferinio kraujo ląstelių, aktyvotų PAP-GM-CSF, įskaitant ne mažiau kaip  $50 \times 10^6$  autologinių CD54+ ląstelių.

Rekomenduojamas gydymo kursas yra 3 dozės maždaug su 2 savaitių pertraukomis. Prieš kiekvieną Provenge dozę, maždaug 3 paras prieš suplanuotą infuzijos datą, atliekama įprasta leukaferzės procedūra. Prieš pirmą leukaferzės procedūrą būtina atlikti bendrą kraujo tyrimą (CBC). Papildomus CBC tyrimus galima atlikti laikantis vietos reikalavimų.

#### **Ruošimo instrukcija**

##### *Prieš ruošiant ar vartojant Provenge*

- Provenge transportuojamas tiesiai į medicinos įstaigą, kur bus atliekama infuzija. Infuzijos maišelis yra įdėtas į izoliuojančią poliuretano talpyklę ir supakuotas transportavimo dėžėje. Izoliuojanti talpyklė ir joje esančio gelio pakuotės yra sukurtos Provenge tinkamai transportuoti ir palaikyti temperatūrai iki pat infuzijos. Negalima švitinti.
- Būtina atidaryti išorinę transportavimo dėžę ir patikrinti preparatą bei specialias, konkrečiam pacientui skirtas etiketes ant izoliuojančios talpyklės viršutinės dalies. Negalima išimti izoliuojančios talpyklės iš transportavimo dėžės arba atidaryti jos dangtelį tol, kol pacientas neparengtas infuzijai.
- Provenge yra ruošiamas iš konkretaus paciento kraujo ir netikrinama, ar yra perduodamų užkrečiamųjų medžiagų. Paciento leukaferzės medžiaga tikrinama, ar nėra perduodamų infekcinių medžiagų pagal taikytinus vietinius standartus. Tačiau, kadangi Provenge yra autologinis preparatas, dėl teigiamo tyrimo rezultato preparato gamyba nėra stabdoma. Todėl Provenge gali kelti infekcinių virusų perdavimo riziką (ŽIV 1 ir 2, hepatito B ir C) su preparatu dirbantiems sveikatos priežiūros darbuotojams. Dirbdami su leukaferzės medžiaga ar Provenge, atitinkamai, sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis reikiamų atsargumo priemonių.

##### *Kaip pasirengti infuzijai*

- Pasiruošimas infuzijai vykdomas aseptinėmis sąlygomis.

##### *Ką patikrinti prieš infuziją*

- Būtina įsitikinti, kad galutinio preparato perdavimo naudoti forma, kurioje nurodyti paciento tapatybės duomenys, tinkamumo data ir laikas, vartojimo statusas (patvirtinta infuzijai ar atmesta) yra gauta iš rinkodaros teisės turėtojo.
- Būtina įsitikinti, kad paciento tapatybės duomenys sutampa su esmine, unikalia paciento informacija ant Provenge maišelio ir galutinio preparato perdavimo naudoti formos.

- Kai pacientas parengtas infuzijai ir gauta PATVIRTINTA galutinio preparato perdavimo naudoti forma, Provenge maišelį reikia išimti iš izoliuojančios talpyklės ir patikrinti, ar nėra pratekėjimų, išorinių pažeidimų, svetimkūnių arba dalelių (krešulių).
- Maišelio turinys bus šiek tiek drumstas, nuo kreminio iki rausvo atspalvio. Maišelio turinį lengvai pamaišykite ir iš naujo resuspenduokite, tikrindami, kad nebūtų dalelių ir krešulių. Iš ląstelių susidarę gumulėliai lengvai pamaišius turėtų išsisklaidyti.
- Jeigu Provenge maišelyje yra pratekėjimų, jeigu jis pažeistas arba, jeigu lengvai pamaišius maišelyje lieka dalelių ar krešulių, preparato **vertoti negalima**.

#### *Vartojimas*

- Infuziją būtina pradėti kol nepasibaigę tinkamumo data ir laikas, nurodyti galutinio preparato perdavimo naudoti formoje ir ant maišelio etiketės. **Negalima pradėti Provenge infuzijos, jeigu tinkamumo laikas pasibaigęs.**
- Turi būti naudojamas tik viena iš dviejų jungčių smaigui ir, kad būtų išvengta užkrotinio, jos negalima atidaryti iki pat vartojimo.
- Provenge reikia sulašinti maždaug per 60 minučių, naudojant adatą didele anga, tinkama raudoniesiems kraujo kūneliams perpilti. Tokia periferinio perpilimo sistema paprastai naudojama klinikinėje praktikoje kraujo komponentams perpilti. **Infuzijai negalima naudoti ląstelių filtro.** Būtina suvartoti visą maišelio turinį.
- Jeigu pririekė nutraukti Provenge infuziją, jos atnaujinti negalima, jeigu infuzijos maišelis buvo laikomas kambario temperatūroje (25°C) ilgiau kaip 3 valandas.

#### *Po infuzijos*

- Užbaigus infuziją, su pacientu sietina etiketė turi būti nuimta nuo maišelio ir įklijuota į paciento ligos istoriją.
- Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

#### **SVARBU – Provenge infuzija negalima, jeigu**

- Negauta galutinio preparato perdavimo naudoti forma.
- Galutinio preparato perdavimo naudoti formoje pažymėta „ATMESTA“.
- Baigėsi tinkamumo laikas.
- Esminė unikali paciento informacija ant infuzijos maišelio nesutampa su numatyto paciento informacija.
- Kaip nors sutrikdytas preparato vientisumas (pažeistas infuzijos maišelis, yra pratekėjimų arba lengvai pamaišius maišelyje lieka dalelių/krešulių).

#### **Tinkamumo laikas ir specialios laikymo sąlygos**

Provenge tinkamumo laikas yra 18 valandų izoliuojančioje talpyklėje, kuri gabenama į medicinos įstaigą, kur bus atliekama infuzija. Maišelį iki infuzijos laikyti izoliuojančioje talpyklėje, kad būtų palaikoma tinkama laikymo temperatūra (2°C–8°C). Talpyklės negalima šaldyti ar užšaldyti.

Išėmus iš izoliuojančios talpyklės, Provenge būtina vartoti nedelsiant. Jeigu nevertojamas iš karto, laikyti nurodytomis sąlygomis ne ilgiau kaip 3 valandas kambario temperatūroje (25 C).

#### **Atliekų tvarkymas**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.