

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-cellen/250 ml, dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene Beschrijving

Autologe perifere mononucleaire bloedcellen geactiveerd met PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Kwalitatieve en kwantitative samenstelling

Eén zak bevat autologe perifere mononucleaire bloedcellen, PAP-GM-CSF (prostaatzuurfosfatase-granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor), waaronder minimaal 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-cellen.

De cellulaire samenstelling van Provenge en het aantal cellen per dosis Provenge hangen af van de leukafereze die bij de patiënt werd uitgevoerd. Naast antigeenpresenterende cellen (APC's) bevat het eindproduct dus T-cellen, B-cellen, natuurlijke killercellen (NK) en andere cellen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 800 mg natrium en 45 mg kalium per infusie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

De dispersie is enigszins troebel en heeft een crème tot roze kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Provenge is geïndiceerd voor de behandeling van asymptomatische of minimaal symptomatische metastatische (niet-viscerale), castratieresistente prostaatkanker bij mannelijke volwassenen bij wie chemotherapie op dit ogenblik nog niet klinisch aangewezen is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Provenge moet worden toegediend onder supervisie van een arts die ervaren is in de medische behandeling van prostaatkanker en in een omgeving waar de aanwezigheid van reanimatieapparatuur verzekerd moet zijn.

Dosering

Een dosis Provenge bevat een minimum van 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-cellen geactiveerd met PAP-GM-CSF, gesuspendeerd in 250 ml ringerlactaat voor injectie, in een verzegelde, patiëntspecifieke polyolefine zak.

De aanbevolen behandeling bestaat uit 3 doses, toegediend met een interval van ongeveer 2 weken. Elke dosis Provenge wordt voorafgegaan door een standaard leukafereseprocedure ongeveer 3 dagen voor de geplande infusiedatum. Voorafgaand aan de eerste leukafereseprocedure moet er een volledige bloedtelling (CBC) worden uitgevoerd; de resultaten hiervan moeten binnen de waarden vallen die aanvaardbaar zijn voor de lokale instelling. Het is mogelijk dat er, conform de lokale voorschriften, aanvullende CBC's worden uitgevoerd.

Wanneer, om welke reden dan ook, de geplande infusie met Provenge niet aan de patiënt kan worden toegediend, moet de patiënt een extra leukafereseprocedure ondergaan als de behandeling moet worden voortgezet. Patiënten moeten van die mogelijkheid op de hoogte worden gebracht alvorens de behandeling wordt gestart. In gecontroleerde klinische trials had 25,4% van de patiënten die behandeld werden met Provenge meer dan 3 leukafereseprocedures nodig om 3 infusies te krijgen. Uit postmarketingervaring bij meer dan 5000 behandelde patiënten blijkt deze incidentie ongeveer 19% te bedragen (zie rubriek 4.4). In gecontroleerde klinische trials bedroeg het toedieningsinterval 1–15 weken (zie rubriek 5.1).

Premedicatie

In klinische studies werden vaak acute infusiereacties waargenomen, zoals rillingen, vermoeidheid, koorts, misselijkheid en gewrichtspijn. Om dergelijke reacties te verlichten, werd er in klinische studies, voorafgaand aan de infusie, premedicatie toegediend bestaande uit paracetamol en een antihistaminicum.

Om mogelijke acute infusiereacties, zoals rillingen en/of koorts, zo beperkt mogelijk te houden, wordt aanbevolen om de patiënten ongeveer 30 minuten voordat Provenge wordt toegediend orale premedicatie in de vorm van paracetamol en een antihistaminicum toe te dienen. De toegediende doses paracetamol en antihistaminicum moeten overeenstemmen met de lokale praktijk.

In geval er premedicatie wordt gebruikt, moet er rekening worden gehouden met de status van de patiënt en met mogelijke contra-indicaties/interacties.

Dosisaanpassingen

In geval van een acute infusiereactie kan de infusie onderbroken of vertraagd worden, afhankelijk van de ernst van de reactie. Gepaste medicamenteuze therapie, die mogelijk paracetamol inhoudt, intraveneuze H1- en/of H2-blokkers en een lage dosis intraveneus pethidine moeten naar behoefte worden toegediend.

In gecontroleerde klinische trials had 23,8% van de patiënten die met Provenge werden behandeld opioïden nodig (een enkele dosis pethidine) op de dag van de infusie vanwege infusiereacties (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Wanneer de infusie met Provenge moet worden onderbroken, mag deze niet worden voortgezet wanneer de infusiezak gedurende meer dan drie uur op kamertemperatuur werd bewaard (25 °C) (zie rubriek 6.3).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Provenge werd niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er kan geen specifieke dosisaanbeveling worden gedaan voor deze patiënten.

Patiënten met nierinsufficiëntie en/of hyperkaliëmie en/of patiënten die een kaliumbeperkt dieet volgen

Provenge werd niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De hoeveelheid kalium per infusie moet in overweging worden genomen wanneer dit middel wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie en/of aan patiënten die een kaliumbeperkt dieet volgen. Hyperkaliëmie moet worden gecorrigeerd alvorens Provenge toe te dienen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Provenge bij pediatrische patiënten of bij adolescenten jonger dan 18 jaar voor de indicatie van asymptomatische of minimaal symptomatische metastatische (niet-viscerale) castratieresistente prostaatkanker bij mannelijke volwassenen bij wie chemotherapie nog niet klinisch is geïndiceerd.

Wijze van toediening

Provenge is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik door middel van intraveneuze infusie. Provenge moet via intraveneuze infusie worden toegediend gedurende een periode van ongeveer 60 minuten. Het volledige volume van de zak moet worden geïnfundeed. Er mag geen celfilter worden gebruikt. Vitale functies moeten minimaal 30 minuten voor en 30 minuten na elke infusie worden gecontroleerd. Na elke infusie moeten patiënten gedurende ten minste 30 minuten worden gemonitord. Bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of patiënten met een risico op cardiale ischemie, moeten artsen overwegen de patiënten minstens 60 minuten lang na elke infusie te monitoren en de vitale functies 30 en 60 minuten na de infusie te controleren.

Wanneer de infusie met Provenge moet worden onderbroken, mag deze niet opnieuw worden opgestart wanneer de infusiezak gedurende meer dan 3 uur op kamertemperatuur werd bewaard (25 °C).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Provenge is niet onderzocht op overdraagbare infectieziekten en draagt dus mogelijk een risico in zich op het overdragen van infectieziekten op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die met het product werken. De noodzakelijke voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen voor het omgaan met Provenge (zie rubriek 4.4).

Men moet zich ervan vergewissen dat men het GOEDGEKEURDE Final Product Disposition Notification (FPDN, Uiteindelijke Formulier voor Toediening van het Product) formulier gekregen heeft van de vergunninghouder van het product en dat de houdbaarheidsdatum van het product niet verstreken is (zie rubriek 6.6).

Alvorens de infusie op te starten moet vastgesteld zijn dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de unieke patiëntinformatie op de zak met Provenge en op het FPDN-formulier.

De zak moet uit de geïsoleerde polyurethaanverpakking worden gehaald en worden geïnspecteerd op lekken, uitwendige schade, productvreemde vaste deeltjes of klonters/stolsels.

De inhoud van de zak is enigszins troebel, en heeft een crème tot roze kleur. Vermeng en hersuspender de inhoud van de zak voorzichtig terwijl u controleert of er geen vaste deeltjes, klontertjes of stolsels in zitten. Kleine klonters cellulair materiaal moeten oplossen door de inhoud van de zak voorzichtig handmatig te mengen.

Niet toedienen als de zak lekt tijdens het hanteren of als de vaste deeltjes of klontertjes niet verdwijnen tijdens het mengen.

Voor volledige instructies over de bereiding en het hanteren van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Provenge is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag onder geen beding aan andere patiënten worden toegediend. Voordat de infusie wordt toegediend moet worden vastgesteld dat de identiteit van de patiënt overeenstemt met de belangrijke unieke patiënteninformatie op de zak met Provenge en op het FPDN-formulier (zie rubrieken 4.2 en 6.6).

Acute infusiereacties

Er werden acute infusiereacties waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Provenge. Acute infusiereacties (gerapporteerd binnen 1 dag na de infusie) omvatten, maar waren niet beperkt tot koorts, rillingen, respiratoire events (dyspneu, hypoxie en bronchospasmen), misselijkheid, braken, vermoeidheid, hypertensie en tachycardie. In geval van een acute infusiereactie kan de snelheid van de infusie worden vertraagd of kan de infusie worden stopgezet, afhankelijk van de ernst van de reactie. Gepaste medische zorg moet, waar nodig, worden verleend.

In gecontroleerde klinische trials had 23,8% van de patiënten die met Provenge werden behandeld opioïden nodig (één enkele dosis pethidine) op de dag van de infusie vanwege infusiereacties (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Patiënten met hart- of longaandoeningen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Infectie

Patiënten met een seropositieve testuitslag voor het humaan immunodeficiëntievirus [hiv-] 1 en 2, humaan T-cel lymfotrofisch virus [HTLV-] 1 en hepatitis B en C werden uitgesloten van deelname aan gecontroleerde klinische trials. Voor deze patiënten zijn er geen gegevens beschikbaar.

Het gebruik van Provenge moet worden uitgesteld bij patiënten met een actieve systeeminfectie totdat deze hersteld is. Er werden ernstige infecties, met inbegrip van sepsis, waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Provenge. Sommige ernstige infecties en sepsis hielden verband met het gebruik van centrale veneuze lijnen (CVC's). Om het risico op infectie ten gevolge van het gebruik van katheters te verminderen, mag het gebruik van CVC's alleen overwogen worden bij patiënten met slechte perifere veneuze toegang. Deze patiënten moeten dan zorgvuldig worden gecontroleerd op het optreden van klachten en symptomen van infectie.

Embole en trombotische gebeurtenissen

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Provenge in patiënten met een geschiedenis van embole of trombotische aandoeningen.

Cerebrovasculaire aandoening

In gecontroleerde klinische trials werden er cerebrovasculaire events (hemorragische en ischemische beroertes) bij 3,5% van de patiënten in de Provengegroep waargenomen; bij patiënten in de controlegroep was dat 2,6%. De klinische significantie hiervan is onzeker.

Cardiovasculaire aandoeningen

In gecontroleerde klinische trials werd myocardinfarct waargenomen bij 0,8% van de patiënten in de Provengegroep; bij patiënten in de controlegroep was dat 0,3%. De klinische significantie hiervan is onzeker.

Patiënten met verminderde immuniteit

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Provenge bij patiënten met een verminderde immuniteit in het algemeen, met inbegrip van patiënten die een systemische immunosuppressieve therapie ondergaan. Alvorens Provenge toe te dienen, moeten de mogelijke risico's en voordelenvoor

elke individuele patiënt zorgvuldig worden afgewogen. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor deze patiënten.

Microbiologisch onderzoek

Provenge is vrijgegeven voor infusie op basis van microbiële en steriliteitsresultaten afkomstig van verschillende onderzoeken: bepaling van microbiële besmetting door Gramkleuring, endotoxine-inhoud, en in-process-steriliteit met een incubatieperiode van 2 dagen om de afwezigheid van microbiële groei vast te stellen. De uiteindelijke steriliteitsonderzoeksresultaten (na een incubatieperiode van 7 dagen) zijn niet beschikbaar op het ogenblik dat de infusie toegediend wordt. Indien de steriliteitsresultaten positief worden voor microbiële besmetting nadat Provenge goedgekeurd was voor infusie, moet de vergunninghouder van het product de behandelende arts op de hoogte brengen en kan hij meer informatie vragen van de arts om de bron van besmetting te kunnen bepalen. De arts moet de patiënt naar behoefte onder controle houden/behandelen.

Voorzorgsmaatregelen bij het hanteren van het product om infectieziekten te voorkomen

Provenge wordt bereid uit menselijk bloed van de specifieke patiënt en wordt niet getest op overdraagbare infectieuze agentia. Het leukaferesemateriaal van de patiënt wordt getest op overdraagbare infectieuze agentia, overeenkomstig de geldende voorschriften van de lidstaten. Maar aangezien Provenge een autoloog product is, verhindert een positieve test de vervaardiging van het product niet. Daardoor kunnen het leukaferesemateriaal van de patiënt en Provenge infectieuze virussen (hiv-1 en -2, hepatitis B en C) overdragen op de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het product hanteren. Daarom moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de nodige voorzorgsmaatregelen treffen wanneer ze het leukaferesemateriaal of Provenge hanteren.

Bovendien is er mogelijk een klein risico op overdracht van infectieuze virussen op een patiënt wanneer hij niet de bedoelde ontvanger van het product is. Daarom is het belangrijk dat de procedures voor het hanteren en toedienen van het product nauwgezet worden gevolgd (zie rubriek 6.6). Het wordt sterk aanbevolen om na elke infusie met Provenge het patiëntspecifieke label op de infusiezak, waarop de naam van de patiënt vermeld staat alsook de naam van het product en de identiteitsketting (COI) batchnummer van het product, te verwijderen van de zak en toe te voegen aan het patiëntendossier om een link te leggen tussen de patiënt en de batch van het product.

Gevallen waar Provenge niet kan worden geïnfundeerd

In sommige gevallen kan een patiënt een geplande infusie met Provenge niet toegediend krijgen. Dit kan zijn omdat niet aan de vrijgavecriteria werd voldaan tijdens de productie, omdat de vervaldatum verstreken is, of omdat de patiënt de geplande infusietijd niet haalt. In dergelijke gevallen moet de patiënt mogelijk een aanvullende leukafereseprocedure ondergaan wanneer de behandeling moet worden voortgezet. Het verdient aanbeveling dat het interval tussen twee leukaferese procedures minstens 2 weken bedraagt. In gecontroleerde klinische trials had 25,4% van de patiënten die behandeld werden met Provenge meer dan 3 leukaferese procedures nodig om 3 infusies te krijgen. Uit postmarketingervaring bij meer dan 5000 behandelde patiënten blijkt deze incidentie ongeveer 19% te zijn (zie rubriek 4.2).

Immunisaties

De risico's en voordelen van het vaccineren van patiënten tijdens behandeling met Provenge werd niet onderzocht. Daarom moet vaccinatie met levend-verzwakte of geïnactiveerde vaccins van patiënten die met Provenge worden behandeld, zorgvuldig worden overwogen.

Trainingsmateriaal

Alle artsen die de bedoeling hebben Provenge voor te schrijven, moeten het trainingsmateriaal bestuderen en het opleidingsformulier ondertekenen. Artsen moeten trainingsmateriaal verstrekken aan de patiënt, alsook de bijsluiters en de Patiëntenwaarschuwingskaart.

Natrium- en kaliumgehalte

Het geneesmiddel bevat ongeveer 800 mg natrium per infusie. Dit moet in acht worden genomen bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen. Het product bevat eveneens 45 mg kalium per infusie.

Dit moet in acht worden genomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die een kaliumbeperkt dieet volgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie en/of hyperkaliëmie

Het natrium- en kaliumgehalte per infusie moet in overweging worden genomen bij toediening aan patiënten met een cardiovasculaire aandoening en/of nierinsufficiëntie. Hyperkaliëmie moet worden gecorrigeerd alvorens Provenge toe te dienen (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met Provenge uitgevoerd.

Provenge is bedoeld om het immuunsysteem te stimuleren. Patiënten met een verzwakt immuunsysteem en patiënten die een immuunsuppressietherapie ondergaan werden uitgesloten van gecontroleerde klinische trials. Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva (zoals systemische corticosteroiden) kunnen de doeltreffendheid en/of de veiligheid ervan wijzigen. Daarom moet gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva (zoals systemische corticosteroiden) vermeden worden tijdens een behandeling met Provenge. Patiënten moeten nauwkeurig worden onderzocht om vast te stellen of het medisch verantwoord is om de immunosuppressieve therapie te staken alvorens te beginnen met de behandeling met Provenge (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Provenge is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.

Borstvoeding

Provenge is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Effecten op de mannelijke vruchtbaarheid zijn niet bekend.

Conventionele reproductieve en ontwikkelingstoxiciteitsstudies worden als niet-relevant beschouwd, gezien de aard en het voorgenomen klinische gebruik van dit autologe celtherapieproduct.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Provenge heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien het mogelijk vermoeidheid, duizeligheid, flauwvallen, rillingen en hoofdpijn kan veroorzaken. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat ze niet mogen rijden en geen machines mogen bedienen wanneer zij deze symptomen ervaren nadat zij een infusie kregen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsevaluatie van Provenge is gebaseerd op gegevens van 601 prostaatkankerpatiënten in vier gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials (3 studies naar metastatische castratieresistente prostaatkanker en 1 studie naar androgeenafhankelijke prostaatkanker) en uit postmarketingbewaking.

Ernstige bijwerkingen omvatten acute infusiereacties, kathetersepsis, bacteriëmie met stafylokokken, myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn rillingen, vermoeidheid, koorts, misselijkheid, gewrichtspijn, hoofdpijn en braken.

In de gerandomiseerde gecontroleerde kernstudie (D9902B, IMPACT, zie rubriek 5.1) werd de behandeling met Provenge stopgezet bij 1,5% van de patiënten vanwege de bijwerkingen. Sommige patiënten kregen een infectie, waaronder sepsis. Sommige patiënten kregen ook een infectie die te wijten was aan besmet product. Een klein aantal patiënten stopte om die reden met de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hiernavolgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op de ervaringen uit klinische trials en op postmarketingervaring en worden vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie van voorkomen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden binnen elke frequentiegroep vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Tabel 1 Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingrapportages

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bacteriëmie
	Soms	Kathetersepsis Kathetergerelateerde infectie Infectie op de plaats van de katheter Sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie*
	Vaak	Trombocytopenie*
	Soms	Eosinofilie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid Paresthesie* Orale paresthesie* Hoofdpijn
	Vaak	Cerebrovasculair accident Transient ischaemic attack Tremor Hypo-esthesie Ruggenmergcompressie Syncope
	Soms	Herseninfarct
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren
	Soms	Myocardinfarct Myocardiale ischemie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Vaak	Hypoxie Piepende ademhaling Dyspneu
	Soms	Bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken Misselijkheid
	Vaak	Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag Overmatig transpireren Pruritus Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie Myalgie
	Vaak	Spierkrampen*
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Hematurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Rillingen Vermoeidheid Koorts Pijn Algemene zwakte
	Vaak	Griepachtige ziekte Borstongemak
	Soms	Reactie op de infusieplaats
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Citraattoxiciteit*

* Primair geassocieerd met de leukafereprocedure

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute infusiereacties

In gecontroleerde klinische trials kreeg 71,2% van de patiënten in de Provengegroep een acute infusiereactie. De vaakst voorkomende reacties ($\geq 20\%$) waren rillingen, koorts en vermoeidheid. Bij 95,1% van de patiënten die acute infusiereacties rapporteerden, waren de bijwerkingen licht of matig. Koorts en rillingen verdwenen meestal binnen de 2 dagen (respectievelijk 71,9% en 89,0%).

In gecontroleerde klinische trials werden ernstige (graad 3) acute infusiereacties gerapporteerd bij 3,5% van de patiënten in de Provengegroep. Reacties omvatten rillingen, koorts, vermoeidheid, zwakte, dyspneu, hypoxie, bronchospasme, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, spierpijn, misselijkheid en braken. De incidentie van ernstige reacties was groter na de tweede infusie (2,1% vs. 0,8% na de eerste infusie) en verminderde tot 1,3% na de derde infusie. Sommige patiënten (1,2%) in de Provengegroep werden in het ziekenhuis opgenomen binnen 1 dag na de infusie om de acute infusiereactie te behandelen. Bij de patiënten in de Provengegroep werden er geen graad 4 of 5 acute infusiereacties gemeld.

In gecontroleerde klinische trials had 23,8% van de patiënten in de Provengegroep opioïden nodig (één dosis pethidine) op de dag van de infusie vanwege infusiereacties; in de controlegroep was dat 2,4% van de patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

In de postmarketingsetting werden er ernstige acute infusiereacties, zoals onder andere hypotensie en flauwvallen, gerapporteerd. Sommige ervan leidden tot een ziekenhuisopname.

Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht dat reacties mogelijk op een later tijdstip na de infusie kunnen optreden en dat zij hun arts moeten raadplegen wanneer er symptomen als dyspneu, bronchospasme, duizeligheid, uitslag of koorts optreden.

Infectie

In gecontroleerde klinische trials trad er infectie op bij 27,5% van de proefpersonen in de Provengegroep en bij 27,7% van de proefpersonen in de controlegroep. Ernstige infecties traden op bij 4,7% van de proefpersonen in de Provengegroep en bij 4,0% van de proefpersonen in de controlegroep. De vaakst voorkomende ernstige infecties in de Provengegroep waren kathetersepsis (0,7%), bacteriëmie met stafylokokken (0,7%), sepsis (0,7%), sepsis met stafylokokken (0,5%) en longontsteking (0,5%).

Er werden ernstige infecties gerapporteerd uit postmarketingbewaking waaronder toestelgerelateerde infectie, toestelgerelateerde sepsis, longontsteking, sepsis, bacteriëmie en ontsteking van de urinewegen.

Bijwerkingen die verband houden met de leukafereze

Elke dosis Provenge vereist een standaard leukaferezeprocedure, ongeveer 3 dagen voorafgaand aan de infusie. Citraat is gewoonlijk het antistollingsmiddel dat bij voorkeur wordt gebruikt tijdens de leukafereze en dit kan resulteren in een hypocalciëmie. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen ≤ 1 dag na een leukaferezeprocedure in gecontroleerde klinische trials waren onder andere citraatotoxiciteit (14,6%), orale paresthesie (12,0%) en paresthesie (11,1%). Aanvullende bijwerkingen die vaak optraden ≤ 1 dag na de leukaferezeprocedure in gecontroleerde klinische trials waren onder andere vermoeidheid (5,5%), spierspasmen (4,0%), rillingen (3,0%), duizeligheid (2,8%) en anemie (2,8%). Ook werden er gevallen van trombocytopenie gemeld in spontane postmarketingrapporten die temporeel met leukafereze werden geassocieerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Elke infusie met Provenge bevat het maximum aantal cellen die kunnen worden aangemaakt tijdens een enkele leukafereseprocedure. Het aantal cellen in Provenge overschrijdt het aantal cellen van de leukaferese niet. Er zijn geen gevallen van overdosering bekend, noch in geval van een enkele infusie, noch in geval van een volledige therapie met Provenge.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: immunostimulantia, andere immunostimulantia, ATC-code: L03AX17.

Werkingsmechanisme

Provenge is een autologe, cellulaire immunotherapie bedoeld om een immuunreactie te induceren die gericht is op prostaatse zuurfosfatase (PAP), een antigeen dat door de meeste prostaatkankers tot expressie wordt gebracht. Perifere mononucleaire bloedcellen die verzameld worden van patiënten worden op kweek gezet met PAP-GM-CSF, een fusieproteïne bestaande uit PAP, gelinkt aan een granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF), een immuuncelactivator. Tijdens de *ex-vivo*-kweek met PAP-GM-CSF nemen de geactiveerde APC's (antigeen-presenterende cellen) het recombinante doelantigeen op en verwerken het tot peptiden die dan aan T-cellen worden gepresenteerd. De kenmerken van het product tonen aan dat PAP- en PAP-GM-CSF-fusieproteïnespecifieke T-cellen gegenereerd worden tijdens de behandeling en teruggevonden worden in het perifere bloed van patiënten na behandeling met Provenge.

Farmacodynamische effecten

Als onderdeel van de batchvrijgave wordt elk product geëvalueerd op activatie van antigeen-presenterende cellen (APC's) door middel van toegenomen oppervlakte CD54-expressie na kweek met PAP-GM-CSF. CD54 is een adhesie- en co-stimulerende molecuul die essentieel is bij de vorming van de immunologische synaps tussen een APC en een T-cel. De mate van CD54-upregulatie is gecorreleerd met de algemene overleving in de gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials die gedaan werden met Provenge in metastatische, castratieresistente prostaatkanker. In klinische studie D9902B (IMPACT) werden 237 van de 512 gerandomiseerde patiënten geëvalueerd op de ontwikkeling van een humorale of cellulaire immuunrespons (T-celproliferatie en gamma-interferon (γ IFN) ELISPOT) op de doelantigenen op baseline en op weken 6, 14 en 26. Antilichaam (IgM- en IgG-) respons tegen zowel PAP-GM-CSF als de PAP-antigenen werden waargenomen in de Provengegroep tijdens de follow-upperiode. T-cel proliferatieve en γ IFN-ELISPOT-responsen op PAP en PAP-GM-CSF werden waargenomen in cellen die verkregen werden uit perifeer bloed van patiënten tijdens de follow-upperiode in de Provengebehandelgroep maar niet in de controlegroep. Er was een correlatie tussen cellulaire respons of antilichaamrespons op PAP of PAP-GM-CSF in de Provengegroep en een verbeterde overleving. Neutraliserende antilichaamrespons op GM-CSF was van voorbijgaande aard.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Provenge bij patiënten met asymptomatische of minimaal symptomatische metastatische castratieresistente prostaatkanker werden bestudeerd in drie gelijkaardige, fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter trials: D9902B (IMPACT), D9901 en D9902A. Bij de patiënten die opgenomen werden in deze trials was de chirurgische of medische castratie (bijv. behandeling met luteïniserend hormoon-afgevend hormoon [LHRH-] agonisten of gonadotropine-afgevend hormoon [GnRh-] antagonist) mislukt en bestonden er metastasen in het zachte weefsel en/of het bot. Deze patiënten behoeften geen

pijnstillers op basis van opioïden om de pijn te bestrijden en de meerderheid van hen had niet eerder chemotherapie ondergaan.

Na randomisatie ondergingen patiënten uit beide behandelgroepen een reeks van 3 leukaferese-behandelingen (met een interval van ongeveer twee weken tussen de behandelingen, waarbij de intervallen van 1-15 weken varieerden). Elke leukaferese werd ongeveer drie dagen later gevolgd door een infusie met Provenge of een controlemiddel. Het controlemiddel bestond uit niet-geactiveerde autologe perifere mononucleaire bloedcellen. Wanneer de ziekte verder evolueerde, werden de patiënten, naar goeddunken van de arts, behandeld met andere antikankermiddelen. Patiënten in de controlegroep konden opgenomen worden in een open-label protocol en een experimentele autologe cellulaire therapie krijgen op basis van cellen die op het ogenblik dat het controleproduct werd bereid ingevroren waren.

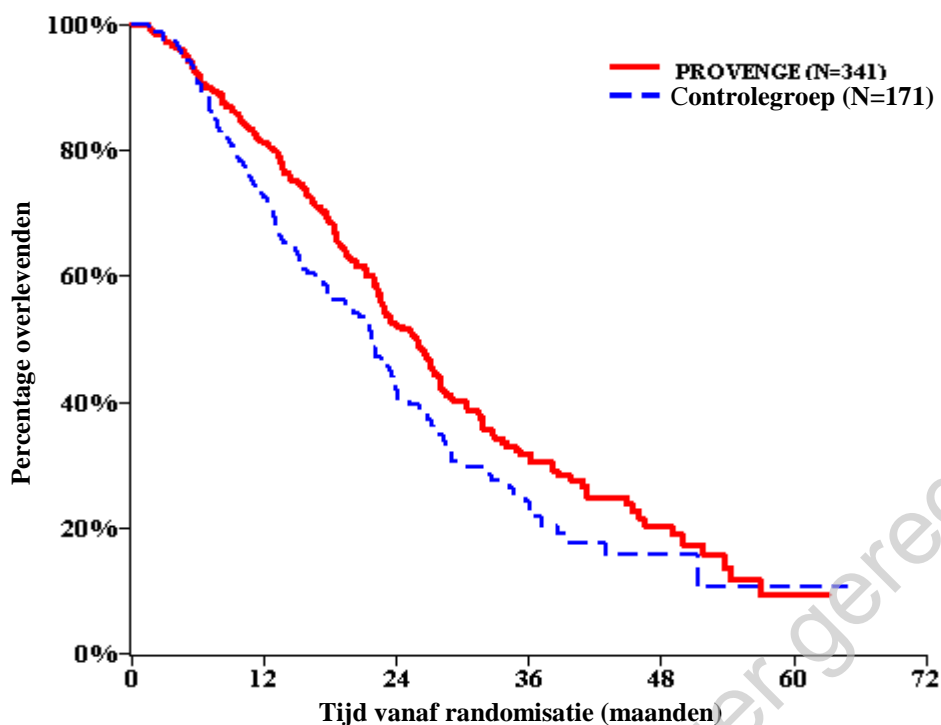
IMPACT-studie

De IMPACT-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter trial bij patiënten met asymptomatische of minimaal symptomatische metastatische castratieresistente prostaatkanker. Patiënten die in aanmerking kwamen, hadden metastases in het zachte weefsel en/of in het bot met een huidige of historisch aantoonbare ziekteprogressie samengaand met chirurgische of medische castratie, zoals aangetoond werd door de verhoogde waarde van het prostaatspecifieke antigen (PSA) serum en/of een ziekte in het bot dan wel in het zachte weefsel, en een "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-) prestatiestatus van 0 of 1. Exclusiecriteria waren onder andere viscerale metastases (in de lever, de longen of de hersenen), maligne pleurale effusies of maligne ascites, pathologische breuken van de lange beenderen, imminente pathologische breuken van de lange beenderen (corticale erosie op radiografie >50%), ruggenmergcompressie, matige tot ernstige aan prostaatkanker gerelateerde pijn en gebruik van narcotica voor kankergerelateerde pijn en behandeling met chemotherapie gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan de randomisatie. Het primaire eindpunt was algehele overleving. Secundaire eindpunten omvatten de tijd tot objectieve ziekteprogressie, tijd tot klinische progressie, en PSA-verdubbelingstijd (PSADT).

Een totaal van 512 patiënten werd gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om Provenge (n=341) of het controlemiddel (n=171) toegediend te krijgen. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar, 90% van de patiënten was blank, allen hadden een levensverwachting van minstens 6 maanden. 35% van de patiënten had een radicale prostatectomie ondergaan, 54% had plaatselijke radiotherapie gekregen, en 82% had de gecombineerde androgenenblokkade gekregen. Alle patiënten hadden baseline testosteronwaarden < 50 ng/ml. 48% van de patiënten kreeg bisfosfonaten en 18% had al eerder chemotherapie gekregen, met inbegrip van docetaxel. 82% van de patiënten had een ECOG-prestatiestatus van 0; 75% had een Gleasonscore ≤ 7 ; 44% had botkanker en kanker van het zachte weefsel; 48% had alleen een botaandoening; 7% had alleen een aandoening van het zachte weefsel; en 43% had meer dan 10 botmetastases.

Een statistisch significante verbetering in algehele overleving werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Provenge, met een vermindering van 22,5% op het risico op overlijden in vergelijking met het controlemiddel (zie tabel 2 en figuur 1). Van de patiënten uit de controlearm ging 64% over op het ontvangen van een experimentele autologe cellulaire immunotherapie die gemaakt werd uit cellen die op het ogenblik dat het controlepreparaat werd klaargemaakt ingevroren waren; patiënten werden niet gerandomiseerd voor navolgende autologe cellulaire immunotherapie.

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve algeheel overleven, IMPACT-studie



Een retrospectieve subgroepanalyse suggereerde dat er een groter behandelingseffect was met Provenge bij patiënten met een baseline PSA < 22,1 ng/ml [HR= 0,521 (95% CI: 0,309, 0,879)]. Tussentijdse resultaten werden waargenomen bij patiënten met een baseline PSA > 22,1 tot 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% CI: 0,431; 1,088)] en patiënten met een baseline PSA > 50,1 tot 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% CI: 0,532; 1,262)]. De behandeling had minder effect bij patiënten met een baseline PSA > 134,1 ng/ml [HR=0,853 (95% CI: 0,554; 1,315)].

Analyses van de tijd tot objectieve ziekteprogressie, tijd tot klinische progressie of PSA-verdubbelingstijd (PSADT) waren niet statistisch significant.

Ondersteunende studies

Study D9901 was een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde, multicenter trial bij patiënten met metastatische, castratieresistente prostaatkanker en zonder kankergeassocieerde pijn. Het primaire eindpunt was de tijd tot ziekteprogressie, wat statistisch niet significant was. Algehele overleving was geen eindpunt in deze studie, maar een vooraf gespecificeerde analyse. Patiënten die behandeld werden met Provenge hadden een statistisch significant voordeel op overleving in vergelijking met het controlemiddel.

Een derde studie, D9902A, gelijkaardig van opzet aan studie D9901, werd afgebroken voordat het beoogde aantal patiënten was geïncludeerd op basis van de tijd tot ziekteprogressieresultaten in studie D9901. Het primaire eindpunt was tijd tot ziekteprogressie en het secundaire eindpunt was algehele overleving. Geen van beide eindpunten was statistisch significant.

Samenvatting van studieresultaten

Tabel 2 toont de algehele overlevingsresultaten die waargenomen werden in de IMPACT-studie, studie D9901, en studie D9902A.

Tabel 2 Samenvatting van algehele overleving (alle gerandomiseerde patiënten)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Controle (N=171)	Provenge (N=82)	Controle (N=45)	Provenge (N=65)	Controle (N=33)
Algehele overleving gemiddeld, maanden (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)
Hazard ratio (95% CI)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
p-waarde	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36-maanden overleving (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Hazard ratio en p-waarde gebaseerd op het Cox Model, aangepast voor PSA (ln) en LDH (ln) en gestratificeerd naar gebruik van bisfosfonaat, aantal botmetastases, en primaire Gleasonscore.

^b Hazard ratio gebaseerd op het niet-aangepaste Cox Model.

^c p-waarde gebaseerd op een log-rank test.

Afkortingen: CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Provenge in alle subgroepen van pediatrische patiënten met prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Provenge is een autologe cellulaire therapie. Het product Provenge is van die aard dat conventioneel onderzoek op het gebied van farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd geen conventioneel onderzoek op het gebied van toxicologie, carcinogeniteit, mutageniteit en reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumlactaat
Kaliumchloride
Calciumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

In de geïsoleerde verpakking

18 uur.

Nadat het product uit de geïsoleerde verpakking is gehaald

Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag het niet langer dan 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) worden bewaard tot het gebruikt wordt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De zak in de geïsoleerde verpakking bewaren om de correcte bewaartemperatuur te behouden (2 °C-8 °C) tot het tijdstip van de infusie.

De verpakking niet in de koelkast of diepvries bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 ml dispersie in een zak (ademende polyolefine, drievoudig gelamineerde zak met 3 staalpoorten (2 naaldpoorten en 1 poort met verzegelde buisjes).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Provenge is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de belangrijke unieke patiënteninformatie op de infusiezak en op het FPDN-formulier alvorens de infusie wordt toegediend.

Provenge werd niet onderzocht op overdraagbare infectieuze agentia. Het leukaferesemateriaal van de patiënt werd onderzocht op overdraagbare infectieuze agentia, conform de richtlijnen van de lidstaat. Maar aangezien het hier om een autoloog product gaat, verhindert een positief onderzoeksresultaat de vervaardiging van het product niet. Daarom dragen zowel het leukaferesemateriaal van de patiënt als ook Provenge mogelijk een risico in zich op het overdragen van infectieuze aandoeningen op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die met het product werken. Om die reden moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de nodige voorzorgsmaatregelen nemen wanneer zij met het leukaferesemateriaal van de patiënt of met Provenge werken (zie rubriek 4.4).

Instructies voor het hanteren van het product

Alvorens Provenge te hanteren of toe te dienen

- Provenge wordt rechtstreeks gestuurd naar de medische instelling waar de infusie zal worden toegediend. De infusiezak wordt in een geïsoleerde polyurethaanverpakking geplaatst en vervolgens in een transportkist. De geïsoleerde verpakking en de gel packs in de verpakking zijn bedoeld om de juiste transport- en bewaartemperatuur van Provenge te behouden tot het tijdstip van infusie. Niet bestralen.
- De buitenste transportkist moet geopend worden om het product en de patiëntspecifieke etiketten die zich bovenaan de geïsoleerde verpakking bevinden, te controleren. Haal deze geïsoleerde verpakking niet uit de transportkist, en open de deksel van de geïsoleerde verpakking niet, totdat de patiënt klaar is voor de infusie.

De infusie voorbereiden

Zorg ervoor dat u aseptische maatregelen neemt bij de voorbereiding van de infusie.

Wat moet u voorafgaand aan de infusie controleren

- U moet zich ervan vergewissen dat het FPDN-formulier met de identificatiegegevens van de patiënt, de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd, en de staat van het product (goedgekeurd voor infusie of afgewezen) zijn ontvangen van de vergunninghouder.
- U moet zich ervan vergewissen dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke patiënteninformatie op de zak met Provenge en op het FPDN-formulier.

- Wanneer de patiënt klaar is voor de infusie en het GOEDGEKEURDE FPDN-formulier is ontvangen, moet de zak met Provenge uit de geïsoleerde verpakking worden gehaald en op lekken, externe beschadigingen, de aanwezigheid van vreemde vaste deeltjes, of klonters/stolsels worden gecontroleerd.
- De inhoud van de zak is enigszins troebel, en heeft een crème tot roze kleur. Meng de inhoud van de zak voorzichtig en suspendeer de inhoud opnieuw, en controleer op klonters en stolsels. Kleine stolsels cellulair materiaal moeten oplossen wanneer men de inhoud van de zak voorzichtig handmatig mengt.
- Wanneer de zak met Provenge lekt, beschadigd is, of wanneer er vaste deeltjes of klonters in de zak achterblijven nadat de inhoud van zak voorzichtig handmatig werd gemengd, **mag** het product **niet gebruikt worden**.

Toediening

- Infusie moet beginnen op een tijdstip voor de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd op het FPDN-formulier en het etiket op de zak. **Begin geen infusie met Provenge waarvan de houdbaarheidsdatum verstreken is.**
- Er mag slechts een van de 2 naaldpoorten gebruikt worden; deze mag niet geopend worden voorafgaand aan de toediening, om besmetting te voorkomen.
- Provenge wordt geïnfundeed gedurende ongeveer 60 minuten via een grote boornaald die geschikt is voor de transfusie van rode bloedcellen. Dit perifere afgiftesysteem wordt veel gebruikt in de klinische praktijk voor de transfusie van bloedbestanddelen. **Gebruik geen celfilter voor infusie.** De volledige inhoud van de infusiezak moet worden gebruikt.
- Wanneer de infusie van Provenge moet worden onderbroken, mag deze niet opnieuw worden opgestart wanneer de infusiezak gedurende meer dan 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) werd bewaard.

Na de infusie

- Wanneer de infusie beëindigd is, moet het patiëntspecifieke etiket op de infusiezak verwijderd worden en in het dossier van de patiënt worden gestoken.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Verenigd Koninkrijk

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/867/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen zes maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Alvorens Provenge in elke Lidstaat in de handel wordt gebracht, moet de vergunninghouder met de Nationale Bevoegde Autoriteit overeenstemming bereiken over de inhoud en het format van de trainingsmaterialen. De vergunninghouder moet ook met de Nationale Bevoegde Autoriteit overeenstemming bereiken over alle eisen betreffende voorafgaande audits van aferesecentra en training van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het werken met Provenge.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie verwacht wordt dat zij Provenge gaan voorschrijven of hanteren, voorzien zijn van de volgende items:

1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)
2. Trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
3. Checklijsten voor behandeling met Provenge
4. Formulieren in verband met de zorg voor aferesekatheters
5. Trainingsmateriaal voor patiënten
6. Patiëntenwaarschuwingskaart om de geplande leukaferese- en infusiedata te noteren

Het trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Een formulier van beëindigen van de training zoals overeengekomen met de nationale bevoegde autoriteit
- Selectie van patiënten voor behandeling met Provenge
- Specifieke vereisten voor het hanteren en toedienen van Provenge
- Vereisten voor identiteitsketting
- De noodzaak om patiënten te voorzien van trainingsmateriaal en het gebruik van de patiëntenwaarschuwingskaart uit te leggen
- Het bestaan van het EU-register voor patiënten die behandeld worden voor metastatische castratieresistente prostaatkanker en hoe de patiënten in dat register in te voeren.

Trainingsmateriaal voor de patiënt en/of zorgverleners om het volgende uit te leggen:

- Het leukafereseproces
- De behandelingsprocedure met Provenge

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdschema:

Beschrijving	Uiterste datum
Een observationeel EU-wijd register van mannen met mCRPC opstellen en bijhouden om de algehele overleving, het risico op een ischemische beroerte of een myocardinfarct na behandeling met Provenge en andere geïdentificeerde en potentiële risico's te evalueren (observatiestudie P13-1)	Indienen van studieprotocol met eerste PSUR Tussentijdse gegevens ingediend in elke PSUR Eindrapport van de studie op 31 december 2018
Data verschaffen uit het observationele US-register (PROCEED, Studie P10-3)	Tussentijdse gegevens ingediend in elke PSUR Eindrapport van de studie op 30 september 2016

<p>De resultaten indienen van studie P-11, een gerandomiseerde, dubbelblinde trial waarin Provenge versus placebo wordt onderzocht bij patiënten met niet-metastatische prostaatkanker die een verhoging van de PSA-waarden vertonen na radicale prostatectomie.</p>	<p>Eindrapport van de studie op 31 december 2020</p>
<p>Studie P12-1 uitvoeren om de kenmerken te evalueren die voorspellend zijn voor/uit een positieve beeldvormende studie voor verder gelegen metastases bij patiënten met castratieresistente prostaatkanker. De studie moet een samenvatting geven van de baselinekenmerken van de patiënten, met inbegrip van PSA en PSA-verdubbelingstijd; het aantal patiënten dat metastases ontwikkelt, vervolgetherapieën die ze kregen na de diagnose van metastaserende kanker en werkzaamheidsparameters na vervolgetherapieën, met inbegrip van PSA-progressie, overleving zonder PSA-progressie, tijd tot de therapie van een volgende lijn, en algehele overleving.</p>	<p>Indienen van studieprotocol binnen 1 maand na vergunningverlening Jaarlijkse update over de studieresultaten Eindrapport van de studie op 31 december 2019</p>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BLSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
GEÏSOLEERDE POLYURETHAANVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-cellen/250 ml, dispersie voor infusie.

Autologe perifere mononucleaire bloedcellen geactiveerd met PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén zak bevat autologe perifere mononucleaire bloedcellen geactiveerd met PAP-GM-CSF (prostaatzuurfosfatase-granulocyt-macrophage-koloniestimulerende factor), waaronder minimaal 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-cellen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumlactaat
Kaliumchloride
Calciumchloride
Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De inhoud van de zak voorzichtig mengen en opnieuw suspenderen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneuze infusie

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

Verwijder de geïsoleerde deksel aan de bovenkant niet en open de geïsoleerde doos pas nadat:

- Het beschikkingsformulier waarop vermeld staat dat het product werd GOEDGEKEURD, is geleverd.
- De patiënt op de site is gearriveerd en klaar is om de infusie te krijgen.

Begin niet met de infusie na het verstrijken van de houdbaarheidsdatum, wanneer het product gedurende 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) bewaard werd, of wanneer er vaste deeltjes/klonters zichtbaar zijn, ondanks het voorzichtig manueel mengen van het product.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Uiterste gebruiksdatum (DD maand JJJJ), uiterste gebruikstijd (uu:mm), tijdzone

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de zak in de geïsoleerde verpakking om de juiste bewaartemperatuur te behouden (2 °C-8 °C) tot het tijdstip van de infusie.

De verpakking niet in de koelkast of vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen conform de lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/867/001

13. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Batch/COI: (batchnummer/identiteitsketting)
Voornaam, initiaal tweede naam, familienaam (patiëntennaam)
Geboortedatum (geboortedatum van de patiënt)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
INFUSIEZAK**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺-cellen/250 ml dispersie voor infusie.

Autologe perifere mononucleaire bloedcellen geactiveerd met PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén zak bevat autologe perifere mononucleaire bloedcellen geactiveerd met PAP-GM-CSF (prostaatzuurfosfatase-granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor), waaronder minimaal 50 x 10⁶ autologe CD54⁺-cellen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Natriumlactaat
Kaliumchloride
Calciumchloride
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De inhoud van de zak voorzichtig mengen en opnieuw suspenderen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneuze infusie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.
Begin niet met de infusie na het verstrijken van de houdbaarheidsdatum, wanneer het product gedurende 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) bewaard werd, of wanneer er klonters/vaste deeltjes zichtbaar zijn ondanks het voorzichtig manueel mengen van het product.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Uiterste gebruiksdatum (DD maand JJJJ), uiterste gebruikstijd (uu:mm), tijdzone

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaar de zak in de geïsoleerde verpakking om de juiste bewaartemperatuur te behouden (2 °C-8 °C) tot het tijdstip van de infusie.

De verpakking niet in de koelkast of vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Verwijderen conform de lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**13. BATCHNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES**

Batch/COI: (identiteitsketting, batchnummer)

Voornaam, initiaal van de tweede naam, familienaam (patiëntennaam)

Geboortedatum (geboortedatum van de patiënt)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺-cellen 250 ml dispersie voor infusie

Autologe perifere mononucleaire bloedcellen, geactiveerd met PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u toegediend wordt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Provenge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Provenge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Provenge wordt gebruikt om uw prostaatkanker onder controle te krijgen. Het bestaat uit immuuncellen (deel van ons natuurlijke afweersysteem) die uit uw eigen bloed worden verkregen (ook autologe immuuncellen genoemd). Deze immuuncellen worden vervolgens in een speciale productie-eenheid vermengd met een antigeen (een proteïne of eiwit dat in staat is uw immuunsysteem te stimuleren). Bij toediening als een druppelinfuus (infusie) in uw ader, werkt Provenge doordat het uw immuuncellen leert de prostaatkankercellen te herkennen en aan te vallen.

Provenge wordt gebruikt als behandeling van prostaatkanker die uitgezaaid is buiten de prostaat maar niet naar de lever, longen of hersenen en die niet meer reageert op medicijnen die het niveau van het mannelijke hormoon testosteron verlagen bij patiënten die niet aanmerking komen voor behandeling met chemotherapie.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt wanneer u lijdt aan een van de hiernavermelde aandoeningen, zodat u tijdens en na de infusie nauwkeurig kunt worden gevolgd:

- Een infectie die het hele lichaam aantast (bijvoorbeeld sepsis, waarvan de symptomen zijn: hoge koorts, versnelde hartslag of versnelde ademhaling)

- Een voorgeschiedenis van beroerte
- Een hartaandoening met inbegrip van geblokkeerde bloedvaten die een hartaanval zouden kunnen veroorzaken
- Een verzwakt immuunsysteem (uw immuunsysteem is niet goed in staat om infecties te bestrijden) of u gebruikt immunosuppressiva (bijv. geneesmiddelen die gegeven worden om het afstoten van donororganen te voorkomen of te behandelen en bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van reumatoïde artritis, multipele sclerose, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa)
- U volgt een natrium-/kaliumbeperkt dieet of u heeft een verminderde nierfunctie.

Het is mogelijk dat uw arts beslist dat Provenge voor u niet geschikt is vanwege een of meerdere van de eerdergenoemde aandoeningen.

Op de **eerste dag van de infusie** kan Provenge mogelijk infusiegerelateerde reacties geven, zoals:

- hoge koorts, rillingen, ademhalingsmoeilijkheden
- misselijkheid en braken
- vermoeidheid
- versnelde hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, flauwvallen.

Om die reacties te verlichten, kan uw arts u voorstellen om 30 minuten voor het begin van de behandeling met Provenge paracetamol en een antihistaminicum (een middel tegen allergische reacties) in te nemen.

Wanneer u **ernstige bijwerkingen krijgt tijdens** de infusie kan uw arts beslissen de infusie te vertragen of te onderbreken. Het is ook mogelijk dat u, indien nodig, andere geneesmiddelen toegediend krijgt. Vertel uw arts of verpleegkundige wanneer u zich niet goed voelt tijdens de infusie.

Provenge wordt specifiek voor u aangemaakt, uit uw eigen bloed en mag daarom niet aan iemand anders worden toegediend.

Provenge wordt herhaaldelijk getest voor het wordt gebruikt om te bewijzen dat het steriel is. Aangezien het u moet worden toegediend kort nadat het is aangemaakt, kan het zijn dat de uiteindelijke steriliteitsresultaten niet altijd beschikbaar zijn voordat u uw infusie met Provenge krijgt. Mocht het eindresultaat aangeven dat uw geneesmiddel niet steriel was, dan zal uw arts op de hoogte worden gebracht en zult u nauwkeurig worden gevolgd om te kijken of er verschijnselen van infectie optreden en de nodige behandeling krijgen.

Wanneer mag Provenge niet worden toegediend?

In sommige gevallen kan het gebeuren dat een geplande infusie met Provenge niet aan u kan worden toegediend. Dit kan om een aantal redenen het geval zijn, bijvoorbeeld wanneer:

- er een probleem is op het moment dat uw bloedcellen worden afgenomen voor het aanmaken van Provenge
- er niet voldoende cellen van het juiste type zijn om het geneesmiddel aan te maken
- het product onzuiver of besmet is
- Provenge het ziekenhuis waar u uw behandeling zal ondergaan met vertraging bereikt
- het product bij aankomst in het ziekenhuis beschadigd is, bijvoorbeeld wanneer de zak die het product bevat lekt, of wanneer de cellen klonters hebben gevormd die niet kunnen worden opgelost.

In zulke gevallen zal uw arts, wanneer hij/zij beslist dat de behandeling moet worden voortgezet, ervoor zorgen dat er opnieuw bloedcellen worden afgenomen (leukaferese) en dat het aanmaakproces herhaald wordt (zie de informatie over leukaferese in rubriek 3). In klinische studies moest ongeveer een kwart van de patiënten meer dan 3 leukafereseprocedures ondergaan om 3 infusies met Provenge te krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Provenge is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij volwassen mannen. Het mag niet worden gegeven aan kinderen of jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Provenge nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn en voor kruidenpreparaten.

Provenge is bedoeld om uw immuunsysteem te stimuleren. Behandeling met Provenge kan daarom niet geschikt zijn als u momenteel andere behandelingen ondergaat die het vermogen van uw immuunsysteem om te reageren op Provenge zouden kunnen verminderen, zoals behandeling met immunosuppressiva die gebruikt kunnen worden om orgaanafstoting te voorkomen of te behandelen, en behandeling met bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden bij reumatoïde artritis, multiple sclerose, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa.

Wanneer u gevaccineerd moet worden terwijl u met Provenge behandeld wordt, moet u dat eerst met uw arts bespreken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Provenge is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij volwassen mannen. De effecten van Provenge op de mannelijke vruchtbaarheid zijn op dit ogenblik niet bekend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich vermoeid, zwak of duizelig voelt of dat u hoofdpijn krijgt of rillingen nadat u een infusie met Provenge heeft gekregen. Indien dit het geval is, mag u niet rijden en geen machines bedienen tot u zich weer beter voelt.

Provenge bevat natrium en kalium

Dit geneesmiddel bevat:

- ongeveer 800 mg natrium per infusie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met een hartaandoening of patiënten met een natriumbepert dieet.
- ongeveer 45 mg kalium per infusie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie of met een kaliumbepert dieet.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Provenge kan alleen worden toegediend door een arts of verpleegkundige die opgeleid is in het gebruik van dit geneesmiddel. Praktische informatie over het hanteren en toedienen van Provenge voor de arts of verpleegkundige vindt u aan het eind van deze bijsluiter.

Aangezien Provenge wordt gemaakt uit uw eigen bloedcellen, zullen uw cellen ongeveer drie dagen voorafgaand aan elke geplande infusie worden verzameld. Deze procedure neemt 3 à 4 uur in beslag (zie de rubriek "Stappen voorafgaand aan de behandeling met Provenge" hierna). Uw bloed wordt onderzocht voordat het wordt verzameld (zie de rubriek "Onderzoeken" hierna).

Stappen voorafgaand aan de behandeling met Provenge

1. De eerste stap in uw behandeling met Provenge bestaat uit het verzamelen van uw bloedcellen om uw persoonlijke infusie van Provenge aan te maken. Hiervoor is een procedure nodig die **leukafereze** wordt genoemd, waarbij er witte bloedcellen uit uw bloed worden onttrokken, meestal uit de aders in uw armen. Er wordt een machine gebruikt om bloed uit een arm te nemen, de witte bloedcellen te onttrekken, en u de rest van het bloed weer toe te dienen, gewoonlijk in de andere arm. Deze procedure neemt gewoonlijk drie à

vier uur in beslag. U moet deze procedure ten minste drie keer ondergaan, ongeveer drie dagen voor elk van de drie infusiebehandelingen met Provenge.

2. De tweede stap is dan dat uw verzamelde cellen gestuurd worden naar een speciaal productiecentrum waar zij worden gemengd met een antigeen om ze klaar te maken voor uw infusie.

Onderzoeken

Voor of op de dag dat uw bloedcellen worden verzameld, wordt er een bloedmonster bij u afgenomen voor een volledige bloedtelling. Dit onderzoek bepaalt of u voldoende bloedcellen heeft voor het veilig uitvoeren van de leukafereseprocedure. Bovendien wordt uw bloed onderzocht op specifieke virussen (bijvoorbeeld hiv-1, hiv-2, hepatitis B en hepatitis C). Dit onderzoek is wettelijk vereist en is bedoeld om er zeker van te zijn dat uw bloedcellen veilig kunnen worden behandeld door de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij de behandeling betrokken zijn. Het is mogelijk dat er in de loop van uw behandeling nog meer volledige bloedtellingen moeten worden gedaan, conform de lokale of nationale praktijk. Indien u meer informatie wilt over het bloedonderzoek kunt u dat aan uw arts of verpleegkundige vragen.

Hoe wordt Provenge toegediend en wat is de duur van de behandeling?

De arts kan u voorstellen om 30 minuten voor het begin van de infusie paracetamol en een antihistaminicum in te nemen om mogelijke bijwerkingen van Provenge te verlichten.

Uw Provengebehandeling wordt toegediend door middel van een infusie in een van uw aders (intraveneus gebruik).

In totaal krijgt u drie infusies met Provenge, ongeveer een keer in de twee weken.

De eerste infusie met Provenge wordt gegeven ongeveer drie dagen nadat uw bloedcellen werden verzameld en duurt ongeveer 1 uur (zie ook rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?"). Voor en tijdens de infusie wordt u nauwkeurig gevolgd. Wanneer uw infusie met Provenge moet worden onderbroken, om welke reden dan ook, dan kan uw arts de infusie niet opnieuw opstarten wanneer het geneesmiddel langer dan 3 uur op kamertemperatuur is geweest.

Zodra de infusie afgelopen is, wordt u gedurende ten minste 30 - 60 min gemonitord en gecontroleerd. Daarna mag u naar huis gaan.

Uw behandeling omvat op zijn minst zes bezoeken aan de plaats waar uw bloedcellen verzameld worden en/of de kliniek. Het is mogelijk dat u een of meer extra bezoeken moet afleggen om uw bloed te laten onderzoeken voorafgaand aan de leukafereseprocedure (afhankelijk van de gebruikelijke praktijk in de kliniek waar u behandeld wordt), of dat uw bloed onderzocht wordt tijdens uw leukaferesebezoeken:

Bezoek 1 - verzamelen van bloedcellen (leukaferese)

Bezoek 2 - infusie met Provenge

Bezoek 3 - verzamelen van bloedcellen (leukaferese)

Bezoek 4 - infusie met Provenge

Bezoek 5 - verzamelen van bloedcellen (leukaferese)

Bezoek 6 - infusie met Provenge

Uw arts zal u een schema overhandigen met de afspraken voor het verzamelen van de bloedcellen en de infusies. Dit schema zal worden toegevoegd aan uw Patiëntenwaarschuwingskaart die u bij elk bezoek mee moet brengen.

Gemiste behandeling

Het is erg belangrijk dat u op tijd komt voor uw afspraken. Als u een afspraak mist en men u uw infusie met Provenge niet kunt krijgen, is het product niet langer bruikbaar. Uw arts zal dan samen met u nieuwe afspraken maken voor het verzamelen van bloedcellen en infusie.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen worden hierna beschreven:

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Tijdens of binnen 24 uur na de infusie kunt u last krijgen van zeer vaak voorkomende symptomen zoals rillingen, koorts, vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, misselijkheid, braken, spierpijn en duizeligheid.

Vaak voorkomende symptomen kunnen zijn: flauwvallen, blauwe verkleuring van de huid, de lippen en/of het nagelbed vanwege het lage zuurstofgehalte in het bloed, piepende ademhaling, hoge of lage bloeddruk en ademhalingsmoeilijkheden.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige wanneer u een van deze symptomen ervaart, aangezien het mogelijk is dat de infusie moet worden vertraagd of stopgezet. Het is ook mogelijk dat men u, indien nodig, andere geneesmiddelen toedient.

Wanneer u **enkele dagen na de infusie** last krijgt van een van de volgende bijwerkingen moet u **onmiddellijk een arts raadplegen**:

- kortademigheid, piepende ademhaling, duizeligheid, huiduitslag of koorts.

Infectie

Wanneer u na uw behandeling met Provenge last krijgt van symptomen van een infectie, bijvoorbeeld koorts of een lichaamstemperatuur van meer dan 38 °C, rillingen, een snelle hartslag, snelle ademhaling, duizeligheid bij het opstaan, verwardheid of misselijkheid/braken, neem dan contact op met uw arts.

Beroerte

Neem onmiddellijk contact op met een arts wanneer u plotseling gezichtsverlies in een oog lijdt, moeite heeft met praten, of wanneer uw lichaam aan één kant verdoofd en/of zwak aanvoelt, aangezien deze symptomen op een beroerte kunnen wijzen.

Hartaanval

Neem onmiddellijk contact op met een arts wanneer u pijn op de borst ervaart, pijn in de linkerarm en/of aan kortademigheid lijdt, aangezien deze symptomen op een hartaanval kunnen wijzen.

Andere bijwerkingen van Provenge zijn onder andere:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- pijn
- gewrichtspijn of pijn (artralgie)
- tintelend gevoel, verdoofd gevoel of abnormaal gevoel (paresthesie) om de lippen, in de mond, of in de armen en/of de benen tijdens de leukafereseprocedure
- spierkrampen, pijn op de borst en lage bloeddruk tijdens de leukafereseprocedure (veroorzaakt door een geneesmiddel (citraat) dat gebruikt wordt om bloedklonters te voorkomen)
- bloedarmoede (anemie, vermindering van het aantal rode bloedcellen) ten gevolge van de leukafereseprocedure

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 patiënten):

- griepachtige verschijnselen
- buikpijn
- trillen/beven
- huiduitslag, met inbegrip van jeukende, verhoogde uitslag (urticaria) of jeuk
- overmatig zweten
- bacteriën in het bloed (bacteriëmie)
- verminderd gevoel bij aanraken, verminderd tastgevoel (hypo-esthesie)
- verzakking van een van de botten in de ruggengraat (ruggenmergcompressie)
- onregelmatige of snelle hartslag
- beroerte
- tijdelijke symptomen van een beroerte
- bloed in de urine
- borstongemak
- verminderd aantal bloedplaatjes in het bloed vanwege de leukafereseprocedure

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 patiënten):

- ernstige infectie in het bloed (sepsis)
- ernstige infectie in het bloed tengevolge van een besmette katheter (kathetersepsis)
- infectie ten gevolge van een besmette katheter (kathetergerelateerde infectie)
- huidinfectie van het gebied waar het infuus werd geprikt
- hartaanval
- symptomen van een hartaanval
- verhoging van bepaalde witte bloedcellen (eosinofielen)
- reactie op de plaats van de infusie (een huidreactie op de plek waar het infuus werd geprikt)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale rapportagesysteem vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de geïsoleerde verpakking en de infusiezak. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar de zak in de geïsoleerde verpakking om de juiste bewaartemperatuur tot op het ogenblik van de infusie (2 °C-8 °C) te behouden. De verpakking niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Wanneer het geneesmiddel uit de geïsoleerde verpakking is gehaald, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag het niet langer dan 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) worden bewaard of opgeslagen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Aangezien dit geneesmiddel wordt toegediend door een gekwalificeerde arts of verpleegkundige, zijn zij aansprakelijk voor het correct verwijderen van het product. Deze maatregelen zullen helpen om het milieu te beschermen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De **werkzame stof** in dit middel bestaat uit autologe perifere mononucleaire bloedcellen die geactiveerd werden met PAP-GM-CSF (prostaatzuurfosfatase-granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor) waaronder minimaal 50×10^6 autologe CD54⁺-cellen.

De **andere stoffen** in dit middel zijn: natriumchloride, natriumlactaat, kaliumchloride en calciumchloride.

Hoe ziet Provenge eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Provenge is een enigszins troebele dispersie met een crème tot roze kleur en wordt geleverd in een zak met drie staalpoorten.

Elke zak met Provenge bevat één individuele infusiebehandeling en de verpakking wordt pas geopend wanneer u klaar bent om de behandeling te krijgen. Uw arts of verpleegkundige zal bevestigen dat uw identiteitsgegevens (naam en geboortedatum) overeenstemmen met de gegevens die vermeld staan op de verpakking van Provenge.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Fabrikant

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Praktische informatie voor medisch personeel en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over het hanteren en toedienen van Provenge dispersie voor infusie.

Provenge moet worden toegediend onder de supervisie van een arts die ervaren is in de medische behandeling van prostaatkanker en in een omgeving waar de beschikbaarheid van reanimatieapparatuur verzekerd moet zijn.

Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure doorleest alvorens Provenge toe te dienen.

Dosis en verloop van de behandeling

Eén zak bevat autologe perifere mononucleaire bloedcellen, geactiveerd met PAP-GM-CSF, waaronder minimaal 50×10^6 autologe CD54⁺-cellen.

De aanbevolen behandeling bestaat uit 3 doses, toegediend met een interval van ongeveer 2 weken. Elke dosis Provenge wordt voorafgegaan door een standaard leukafereseprocedure ongeveer 3 dagen voor de geplande infusiedatum. Voorafgaand aan de eerste leukafereseprocedure moet een volledige bloedtelling (CBC) worden uitgevoerd. Aanvullende CBC-onderzoeken kunnen worden uitgevoerd, conform de lokale voorschriften.

Instructies voor het hanteren van het product

Alvorens Provenge te hanteren of toe te dienen

- Provenge wordt rechtstreeks gestuurd naar de medische instelling waar de infusie zal worden toegediend. De infusiezak wordt in een geïsoleerde polyurethaanverpakking geplaatst en vervolgens in een transportkist. De geïsoleerde verpakking en de gel packs in de verpakking zijn bedoeld om de juiste transport- en bewaartemperatuur van Provenge te behouden tot het tijdstip van infusie. Niet bestralen.
- De buitenste transportkist moet geopend worden om het product en de patiëntspecifieke etiketten die zich bovenaan de geïsoleerde verpakking bevinden, te controleren. Haal deze geïsoleerde verpakking niet uit de transportkist, en open de deksel van de geïsoleerde verpakking niet, totdat de patiënt klaar is voor de infusie.
- Provenge wordt bereid uit menselijk bloed van de specifieke patiënt en wordt niet getest op overdraagbare infectieuze agentia. Het leukaferesemateriaal van de patiënt wordt getest op overdraagbare infectieuze agentia, overeenkomstig de geldende lokale voorschriften. Maar aangezien Provenge een autoloog product is, verhindert een positieve test de vervaardiging van het product niet. Daardoor kan Provenge infectieuze virussen (hiv-1 en -2, hepatitis B en C) overdragen op beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die het product hanteren. Deze beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten dan ook de nodige voorzorgsmaatregelen treffen bij het hanteren van het leukaferesemateriaal of Provenge.

De infusie voorbereiden

- Zorg ervoor dat u aseptische maatregelen neemt bij de voorbereiding van de infusie.

Wat moet u voorafgaand aan de infusie controleren

- U moet zich ervan vergewissen dat het FPDN-formulier met de identificatiegegevens van de patiënt, de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd, en de staat van het product (goedgekeurd voor infusie of afgewezen) zijn ontvangen van de vergunninghouder.
- U moet zich ervan vergewissen dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de essentiële unieke patiënteninformatie op de zak met Provenge en op het FPDN-formulier.
- Wanneer de patiënt klaar is voor de infusie en het GOEDGEKEURDE FPDN-formulier is ontvangen, moet de zak met Provenge uit de geïsoleerde verpakking worden gehaald en op lekken, externe beschadigingen, de aanwezigheid van vreemde vaste deeltjes, of klonters/stolsels worden gecontroleerd.
- De inhoud van de zak is enigszins troebel, en heeft een crème tot roze kleur. Meng de inhoud van de zak voorzichtig en suspendeer de inhoud opnieuw, en controleer op klonters en stolsels. Kleine stolsels cellulair materiaal moeten oplossen wanneer men de inhoud van de zak voorzichtig handmatig mengt.
- Wanneer de zak met Provenge lekt, beschadigd is, of wanneer er vaste deeltjes of klonters in de zak achterblijven nadat de inhoud van de zak voorzichtig handmatig werd gemengd, **mag het product niet worden gebruikt.**

Toediening

- Infusie moet beginnen op een tijdstip voor de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd op het FPDN-formulier en het etiket op de zak. **Begin geen infusie met Provenge waarvan de houdbaarheidsdatum verstreken is.**
- Er mag slechts 1 van de 2 naaldpoorten gebruikt worden; deze mag niet geopend worden voorafgaand aan de toediening, om besmetting te voorkomen.
- Provenge wordt geïnfundeed gedurende ongeveer 60 minuten via een grote boornaald die geschikt is voor de transfusie van rode bloedcellen. Dit perifere afgiftesysteem wordt veel gebruikt in de klinische praktijk voor de transfusie van bloedbestanddelen. **Gebruik geen celfilter voor infusie.** De volledige inhoud van de infusiezak moet worden gebruikt.
- Wanneer de infusie van Provenge moet worden onderbroken, mag deze niet opnieuw worden opgestart wanneer de infusiezak gedurende meer dan 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) werd bewaard.

Na de infusie

- Wanneer de infusie beëindigd is, moet het patiëntspecifieke etiket op de infusiezak verwijderd worden en in het dossier van de patiënt worden gestoken.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BELANGRIJK - Gebruik Provenge niet wanneer

- u het FPDN-formulier niet ontvangen heeft
- het FPDN-formulier AFGEWEZEN vermeldt
- de houdbaarheidsdatum en -tijd verstreken zijn
- de essentiële patiëntspecifieke informatie op de infusiezak niet overeenkomt met die van de geplande patiënt
- de integriteit van het product op enigerlei wijze gecompromitteerd werd (de infusiezak is beschadigd, lekt, of er blijven vaste deeltjes/klonters achter in de zak nadat die voorzichtig handmatig gemengd werd).

Houdbaarheid en bijzondere voorzorgsmaatregelen voor opslag

Provenge heeft een houdbaarheid van 18 uur in de geïsoleerde verpakking die gestuurd wordt naar de medische instelling waar de infusie zal worden toegediend. De zak in de geïsoleerde verpakking bewaren om de juiste bewaartemperatuur te garanderen (2 °C-8 °C) tot het moment van de infusie. De verpakking niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Nadat Provenge uit de geïsoleerde verpakking is gehaald, moet het onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, mag het niet langer dan 3 uur op kamertemperatuur (25 °C) worden bewaard.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.