

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> -celler per 250 ml infusjonsvæske, dispersjon.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 2.1 Generell beskrivelse

Autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (prostata sur fosfatase-granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor) (Sipuleucel-T).

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

En pose inneholder autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (prostata sur fosfatase-granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor), inkludert minimum 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54<sup>+</sup> -celler.

Den cellulære sammensetningen og celletallet per dose av Provenge vil variere avhengig av pasientens leukaferease. I tillegg til antigenpresenterende celler (APC-er), inneholder således sluttproduktet T-celler, B-celler, naturlige drepeceller (NK), og andre celler.

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder tilnærmet 800 mg natrium og 45 mg kalium per infusjon.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Dispersjonen er litt uklar, med en krem-til-rosa farge.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Provenge er indisert til behandling av asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk (ikke-visceral) kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Provenge må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i medisinsk behandling av prostatakraft og i et miljø der tilgjengeligheten av gjenopplivningsutstyr er tilstede.

#### Dosering

En dose av Provenge inneholder minst 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54<sup>+</sup>-celler aktivert med PAP-GM-CSF, suspendert i 250 ml Ringer-laktat injeksjonsvæske, i en forseglet, pasientspesifikk polyolefinpose.

Den anbefalte behandlingen er 3 doser gitt med ca. 2 ukers mellomrom. Hver dose av Provenge blir innledet av en standard leukafereprosedyre ca. 3 dager før den planlagte datoen for infusjon. Før den første leukafereprosedyren, bør en komplett blodtelling (CBC) utføres og være innenfor akseptable områder for det lokale sykehuset. Ytterligere CBC-tester kan utføres i overensstemmelse med lokale krav.

Dersom pasienten, uansett årsak, ikke er i stand til å motta en planlagt infusjon med Provenge, må pasienten gjennomgå en ekstra leukafereprosedyre dersom behandlingen skal videreføres. Pasienter bør informeres om denne muligheten før behandlingsstart. I kontrollerte kliniske studier, trengte 25,4 % av pasientene som ble behandlet med Provenge, mer enn tre leukafereprosedyrer for å motta 3 infusjoner. Erfaringer etter markedsføring fra mer enn 5000 behandlede pasienter viser en forekomst på ca. 19 % (se pkt. 4.4). I kontrollerte kliniske studier var doseringsintervallet 1 - 15 uker (se pkt. 5.1).

#### Premedisinering

Akutte infusjonsreaksjoner som frysninger, fatigue, feber, kvalme og leddsmerter ble ofte observert i kliniske studier. For å dempe slike reaksjoner ble premedisinering bestående av paracetamol og et antihistamin administrert i kliniske studier før infusjon.

For å redusere mulige akutte infusjonsreaksjoner som frysninger og/eller feber, anbefales det at pasientene premedisineres oralt med paracetamol og et antihistamin ca. 30 minutter før administrering av Provenge. Dosene av paracetamol og antihistamin som gis bør være i samsvar med lokal praksis.

Hvis premedisinering brukes, bør tilstanden til pasienten og mulige kontraindikasjoner/interaksjoner tas i betraktning.

#### Dosejusteringer

I tilfelle en akutt infusjonsreaksjon oppstår, kan infusjonen avbrytes eller bremses, avhengig av alvorlighetsgraden av reaksjonen. Egnede medisinske terapi, som kan omfatte paracetamol, intravenøs H1- og/eller H2-blokkere, og en lav dose av intravenøs petidin, bør administreres etter behov.

I kontrollerte kliniske studier trengte 23,8 % av pasientene behandlet med Provenge opioider (en enkelt-dose petidin) på infusjonsdagen pga. infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hvis infusjon av Provenge må avbrytes, bør den ikke gjenopptas hvis infusjonsposen har vært i romtemperatur (25 °C) i mer enn 3 timer (se pkt. 6.3).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering kreves hos den eldre befolkningen.

##### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Provenge har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ingen spesielle doseanbefalinger kan gis til disse pasientene.

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hyperkalemi og/eller pasienter på en kontrollert kaliumdiett*

Provenge er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Kaliuminnholdet per infusjon bør tas i betraktning hvis det gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller de som er på en kontrollert kaliumdiett. Hyperkalemi bør korrigeres før administrering av Provenge (se pkt. 4.4).

##### *Pediatrisk populasjon*

Det er ikke relevant å bruke Provenge i den pediatriske populasjonen hos barn og ungdom under 18 år ved indikasjonen på asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk (ikke-visceral) kastrasjonsresistent prostatakreft i voksne menn hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

## Administrasjonsmåte

Provenge er utelukkende beregnet for autolog bruk via intravenøs infusjon.

Provenge må infunderes intravenøst over en periode på ca. 60 minutter. Hele volumet av posen skal infunderes. Cellefilter skal ikke brukes. Vitale tegn bør tas minst 30 minutter før og 30 minutter etter hver infusjon. Pasienter bør observeres i minst 30 minutter etter hver infusjon. Hos pasienter med kardiovaskulær sykdom eller hos pasienter med risiko for iskemisk hjertesykdom, bør legen vurdere å observere pasienter i minst 60 minutter etter hver infusjon ved å ta vitale tegn 30 minutter og 60 minutter etter infusjonen.

Hvis infusjon av Provenge må avbrytes, bør den ikke gjenopptas hvis infusjonsposen har vært i romtemperatur (25 °C) i mer enn 3 timer.

### Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Provenge er ikke testet for smittsomme infeksjonssykdommer og det kan derfor være risiko for overføring av smittsomme sykdommer til helsepersonell som håndterer produktet. Nødvendige forholdsregler må brukes under håndtering av Provenge (se pkt. 4.4).

Det må sikres at skjemaet med meldingen angående status av det GODKJENTE sluttproduktet (the Final Product Disposition Notification form) mottas fra innehaveren av markedsføringstillatelsen og at produktet ikke er utløpt (se pkt. 6.6).

Før infusjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den essensielle unike pasientinformasjonen på Provenge-posen og på skjemaet med meldingen angående status av det godkjente sluttproduktet.

Posen bør fjernes fra den isolerte polyuretan-beholderen og inspiseres for lekkasjer, ytre skader, fremmede partikler eller klumper/koagulert blod.

Innholdet i posen vil være litt uklart, med en krem-til-rosa farge. Bland forsiktig og resuspender innholdet i posen ved å inspisere for partikler, klumper eller levringer av koagulert blod. Små klumper av cellemateriale bør oppløses ved forsiktig manuell blanding.

Skal ikke gis dersom posen har lekkasjer under håndtering eller hvis partikler eller klumper forblir i posen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Generelt

Provenge er ment utelukkende for autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter gis til andre pasienter. Før infusjon må det være bekreftet at pasientens identitet samsvarer med den essensielle unike pasientinformasjonen på Provenge-posen og på skjemaet med meldingen angående status av det godkjente sluttproduktet (se pkt. 4.2 og 6.6).

### Akutte infusjonsreaksjoner

Akutte infusjonsreaksjoner har blitt observert hos pasienter behandlet med Provenge. Akutte infusjonsreaksjoner (rapportert innen 1 dag etter infusjon) inkluderte, men var ikke begrenset til, feber, frysninger, respiratoriske hendelser (dyspné, hypoksi og bronkospasme), kvalme, oppkast, fatigue, hypertensjon og takykardi. I tilfelle akutte infusjonsreaksjoner oppstår, kan infusjonen

avbrytes eller bremses, avhengig av alvorlighetsgraden av reaksjonen. Adekvat medisinsk behandling skal gis etter behov.

I kontrollerte kliniske studier trengte 23,8 % av pasientene behandlet med Provenge opioider (en enkeltdose petidin) på infusjonsdagen pga. infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Pasienter med hjerte- eller lungesykdom bør overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

#### Infeksjon

Pasienter med positive serologiske tester for humant immunsviktvirus [HIV] 1 og 2, human T-celle lymfotropisk virus [HTLV] 1, og hepatitt B og C ble ekskludert fra kontrollerte kliniske studier. Ingen data er tilgjengelig for disse pasientene.

Provenge bør utsettes hos pasienter med aktiv systemisk infeksjon til bedring inntreffer. Alvorlige infeksjoner, inkludert sepsis, har blitt observert hos pasienter som har blitt behandlet med Provenge. Noen alvorlige infeksjoner og sepsis var knyttet til bruk av sentrale venekatetre (SVK). For å redusere risikoen for kateterrelaterte infeksjoner, bør SVK kun vurderes for pasienter med dårlig perifer venøs tilgang. Disse pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på infeksjon.

#### Emboliske og trombotiske hendelser

Provenge bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere emboliske tilfeller og blodpropp.

#### Cerebrovaskulær sykdom

Cerebrovaskulære hendelser (hemoragisk og iskemisk hjerneslag) ble observert i kontrollerte kliniske studier hos 3,5 % av pasientene i Provenge-gruppen sammenlignet med 2,6 % av pasientene i kontrollgruppen. Den kliniske betydningen er usikker.

#### Hjerte-karsykdommer

I kontrollerte kliniske studier ble hjerteinfarkt observert hos 0,8 % av pasientene i Provenge-gruppen sammenlignet med 0,3% av pasientene i kontrollgruppen. Den kliniske relevansen er uklar.

#### Immunkompromitterte pasienter

Provenge bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt immunforsvar inkludert pasienter som får systemisk immunsuppressiv behandling, etter nøye vurdering av den potensielle nytte- risikoen på individuell basis. Ingen data er tilgjengelig for disse pasientene.

#### Mikrobiologisk testing

Provenge frigis for infusjon basert på sterilitet og mikrobielle resultater fra flere tester: mikrobiell kontaminasjonsbestemmelse ved Gram-farging, endotoksininnhold, og i-prosess-sterilitet med en 2-dagers inkubering for å fastslå fravær av mikrobiell vekst. De endelige (7-dagers inkubasjon) testresultatene for sterilitet vil ikke være tilgjengelige på tidspunktet for infusjon. Hvis resultatene relatert til sterilitet blir positive for mikrobiell forurensning etter Provenge er godkjent for infusjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen varsle behandlende lege og kan be om ytterligere opplysninger fra lege for å finne kilden til forurensning. Legen bør overvåke og/eller behandle pasienten etter behov.

#### Håndteringsforholdsregler for kontroll av infeksjonssykdommer

Provenge tilberedes fra humant blod fra den spesifikke pasienten og testes ikke for overførbare smittestoffer. Pasientens leukaferesemateriale er testet for overførbare smittestoffer i tråd med gjeldende krav for medlemslandene. Med tanke på at Provenge er et autologt produkt, vil en positiv test imidlertid ikke utelukke fremstillingen av produktet. Derfor kan pasientens leukaferesemateriale og Provenge bære risikoen for overføring av smittsomme virus (HIV 1 og 2, hepatitt B og C) til helsepersonell som håndterer produktet. Følgelig bør helsepersonell bruke egnede forholdsregler ved håndtering av leukaferesemateriale eller Provenge.

I tillegg er det liten mulighet/risiko til overføring av infeksjonsvirus til en pasient hvis han/hun ikke er den tilsiktede mottakeren av produktet. Derfor er det viktig å følge prosedyrene for håndtering og

administrering av produktet nøye (se pkt. 6.6). Det anbefales på det sterkeste at etter gjennomføring av hver Provenge infusjon, pasientens spesifikke etikett på infusjonsposen, som inneholder pasientens navn, produktnavn, og kjede av identitet (COI), produktets batchnummer, fjernes og festes på pasientens journal for å opprettholde en forbindelse mellom pasienten og produktbatchen.

#### Tilfeller der Provenge ikke kan infunderes

I noen tilfeller, kan pasienten ikke være i stand til å motta en planlagt infusjon av Provenge. Dette kan være på grunn av at frigivelseskriteriene ikke er oppfylt i løpet av produksjonsprosessen, utløpstiden er overskredet, eller at pasienten ikke kan møte opp på det planlagte infusjonstidspunktet. I slike tilfeller bør pasienten muligens gjennomgå en ytterligere leukafereseprosedyre dersom behandlingen skal videreføres. Det anbefales at minimumsintervallet mellom leukafereseprosedyrer ikke bør være mindre enn 2 uker.

I kontrollerte kliniske studier trengte 25,4 % av pasientene som ble behandlet med Provenge mer enn tre leukafereseprosedyrer for å motta 3 infusjoner. Erfaring etter markedsføring fra mer enn 5000 behandlede pasienter viser en forekomst på ca. 19 % (se pkt. 4.4).

#### Immuniseringer

Risiko og fordeler med vaksinerings av pasienter i løpet av behandlingen med Provenge er ikke undersøkt. Derfor bør vaksinerings med levende, svekkede eller inaktiverede vaksiner mens Provenge fås, vurderes nøye.

#### Undervisningsmateriell

Alle leger som skal forskrive Provenge må gjennomgå undervisningsmateriell og signere treningens verifiseringsskjema. Legen må gi undervisningsmateriell til pasienten, samt pakningsvedlegget og pasientvarslingskortet.

#### Natrium- og kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder ca. 800 mg natrium per infusjon. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett. Produktet inneholder også ca. 45 mg kalium per infusjon. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som er på kontrollert kaliumdiett.

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon og/eller hyperkalemi

Innholdet av natrium og kalium per infusjon bør tas i betraktning hvis det gis til pasienter med hjerte- og karsykdommer og/eller nedsatt nyrefunksjon. Hyperkalemi bør korrigeres før Provenge-administrering (se pkt. 4.2).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Provenge.

Provenge er utviklet for å stimulere immunsystemet. Immunkompromitterte pasienter og pasienter som får systemisk immunosuppressiv behandling ble ekskludert fra kontrollerte kliniske studier. Samtidig bruk av immunosuppressive midler (for eksempel systemiske kortikosteroider) kan endre sin effekt og eller sikkerhet. Derfor bør samtidig bruk av immunosuppressive midler (for eksempel systemiske kortikosteroider) unngås under Provenge-behandling. Pasienter bør vurderes nøye for å avgjøre om det er medisinsk hensiktsmessig å avvikle immunosuppressive midler før behandling med Provenge (se pkt. 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Provenge er ikke ment for bruk hos kvinner.

#### Amming

Provenge er ikke ment for bruk hos kvinner.

## Fertilitet

Effekt på mannlig fertilitet er ikke kjent.

Konvensjonelle studier av reproduksjons- og utviklingstoksisitet anses ikke relevante på grunn av innholdet og tiltenkt klinisk bruk av dette autologe celleterapi-produktet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Provenge har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, da det kan føre til fatigue, svimmelhet, synkope, frysninger og hodepine. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever disse symptomene etter infusjon.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsevalueringen av Provenge er basert på data fra 601 pasienter med prostatakreft i fire randomiserte, kontrollerte kliniske studier (3 studier i metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og en studie i androgen-avhengig prostatakreft) og fra overvåkning etter markedsføring.

Alvorlige bivirkninger inkluderer akutte infusjonsreaksjoner, katetersepsis, stafylokokk-bakteriemi, hjerteinfarkt og cerebrovaskulære hendelser.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er frysninger, fatigue, feber, kvalme, artralgi, hodepine og oppkast.

I den pivotale randomiserte kontrollerte studien (D9902B, IMPACT, se pkt. 5.1) ble Provenge avvirket hos 1,5 % av pasientene på grunn av bivirkninger. Noen pasienter utviklet infeksjon, inkludert sepsis. Infeksjoner på grunn av forurenset produkt forekom også hos noen pasienter. Et lite antall av disse pasientene avsluttet behandlingen.

#### Tabell over bivirkninger

Følgende liste over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring og vises etter organklassesystem og avtakende forekomst: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $<1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $<1/1000$ ), svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ ) og ikke kjent (ikke anslås fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1 Bivirkninger fra kliniske studier og rapporter etter markedsføring**

<b>Organklassesytem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	Vanlige	Bakteriemi
	Mindre vanlige	Katetersepsis Kateterrelatert infeksjon Infeksjon av kateterstedet Sepsis
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Svært vanlige	Anemi*
	Vanlige	Trombocytopeni*
	Mindre vanlige	Eosinofili
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Svært vanlige	Svimmelhet Parestesi* Parestesi oral* Hodepine
	Vanlige	Cerebrovaskulær sykdom Transitorisk iskemisk anfall Tremor Hypoestesi Ryggmargskompresjon Synkope
	Mindre vanlige	Hjerneinfarkt
<b>Hjertesykdommer</b>	Vanlige	Hjerteflimmer
	Mindre vanlige	Myokardinfarkt Myokardiskemi
<b>Karsykdommer</b>	Vanlige	Hypertensjon Hypotensjon
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Vanlige	Hypoksi Tungpustethet Dyspné
	Mindre vanlige	Bronkospasme
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Svært vanlige	Oppkast Kvalme
	Vanlige	Abdominalsmerter
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Vanlige	Utslett Hyperhidrose Kløe Urtikaria
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Svært vanlige	Artralgi Myalgi
	Vanlige	Muskelspasmer*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Vanlige	Hematuri
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Svært vanlige	Frysninger Fatigue Pyreksi Smerte Asteni
	Vanlige	Influensalignende sykdom Ubehag i brystet
	Mindre vanlige	Reaksjoner på infusjonsstedet
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>	Svært vanlige	Sitrattoksisitet*

\* Primært knyttet til leukafereseprosedyren



## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Akutte infusjonsreaksjoner

I kontrollerte kliniske studier utviklet 71,2 % av pasientene i Provenge-gruppen en akutt infusjonsreaksjon. De vanligste reaksjonene ( $\geq 20$  %) var frysninger, feber og fatigue. I 95,1 % av pasientene som rapporterte akutte infusjonsreaksjoner, var hendelsene milde eller moderate. Feber og frysninger var generelt forbi innen 2 dager (71,9 % og 89,0 %, henholdsvis).

I kontrollerte kliniske studier, ble alvorlige (grad 3) akutte infusjonsreaksjoner rapportert hos 3,5 % av pasientene i Provenge-gruppen. Bivirkningene inkluderte frysninger, feber, fatigue, asteni, dyspné, hypoksi, bronkospasme, svimmelhet, hodepine, hypertensjon, muskelsmerter, kvalme og oppkast. Forekomsten av alvorlige reaksjoner var større etter andre infusjon (2,1 % kontra 0,8 % etter første infusjon), og redusert til 1,3 % etter tredje infusjon. Noen (1,2 %) pasienter i Provenge-gruppen ble innlagt på sykehus i løpet av 1 dag etter infusjon for behandling av akutte infusjonsreaksjoner. Ingen akutte infusjonsreaksjoner av grad 4 eller 5 ble rapportert hos pasienter i Provenge-gruppen.

I kontrollerte kliniske studier trengte 23,8 % av pasientene behandlet med Provenge opioider (en enkelt dose petidin) på infusjonsdagen pga. infusjonsreaksjoner sammenlignet med 2,4 % av pasientene i kontrollgruppen (se pkt. 4.2 og 4.4).

I perioden etter markedsføring er alvorlige akutte infusjonsreaksjoner som involverer hypotensjon og synkope rapportert. Noen har resultert i sykehusinnleggelse.

Pasientene bør informeres om muligheten for reaksjoner med sen forekomst og instrueres om å kontakte lege dersom symptomer på dyspné, bronkospasme, svimmelhet, utslett, eller feber forekommer.

### Infeksjon

I kontrollerte kliniske studier, forekom infeksjon i 27,5 % av pasientene i Provenge-gruppen og 27,7 % av pasientene i kontrollgruppen. Alvorlige infeksjoner forekom i 4,7 % av pasientene i Provenge-gruppen og 4,0 % av pasientene i kontrollgruppen. De hyppigst forekommende alvorlige infeksjonene i Provenge-gruppen var katetersepsis (0,7 %), stafylokokkbakteriemi (0,7 %), sepsis (0,7 %), stafylokokksepsis (0,5 %), og lungebetennelse (0,5 %).

Rapporter om alvorlig infeksjon har blitt mottatt under overvåking etter markedsføring inkludert utstysrelaterte infeksjoner, utstysrelatert sepsis, lungebetennelse, sepsis, bakteriemi, og urinveisinfeksjon.

### Bivirkninger forbundet med leukaferese

Hver dose av Provenge krever en standard leukafereseprosedyre ca. 3 dager før infusjonen. Sitrat er vanligvis den foretrukne antikoagulant som brukes under leukaferese og kan resultere i hypokalsemi. Bivirkninger som ble rapportert oftest  $\leq 1$  dag etter en leukafereseprosedyre i kontrollerte kliniske studier omfattet sitrattoksisitet (14,6 %), oral parestesi (12,0 %), og parestesier (11,1 %). Ytterligere bivirkninger som ofte ble sett  $\leq 1$  dag etter en leukafereseprosedyre i kontrollerte kliniske studier omfattet fatigue (5,5 %) muskelspasmer (4,0 %), frysninger (3,0 %), svimmelhet (2,8 %), og anemi (2,8 %). I tillegg har det vært rapporter om trombocytopeni som har blitt mottatt under spontan rapportering etter markedsføring som tidsmessig er forbundet med leukaferese.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V.

## **4.9 Overdosering**

Hver Provenge-infusjon omfatter maksimalt antall celler som kan fremstilles av en enkelt leukafereseprosedyre. Antall celler i Provenge overstiger ikke antall celler fra leukaferese. Det er ingen kjente tilfeller av overdosering fra hverken en enkelt infusjon eller en full behandling med Provenge.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, andre immunstimulanter, ATC-kode: L03AX17.

#### Virkningsmekanisme

Provenge er en autolog cellulær immunterapi utviklet for å indusere en immunrespons rettet mot prostata sur fosfatase (PAP), et antigen uttrykt i de fleste tilfeller av prostatakrefte. Mononukleære celler i perifert blod samlet fra pasienter dyrkes med PAP-GM-CSF, et fusjonsprotein som består av PAP knyttet til granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor (GM-CSF) som er en immun celleaktivator. Under *ex vivo*-kultur med PAP-GM-CSF, tar aktivert APC-er (antigenpresenterende celler) opp og prosesserer det rekombinante målantigenet til peptider som deretter overføres til T-celler. Produktets karakterisering viser at PAP og PAP-GM-CSF-fusjonsprotein-spesifikke T-celler genereres under behandling, og påvises i perifert blod av pasienter etter behandling med Provenge.

#### Farmakodynamiske effekter

Som en del av frigivelsen av batchen blir hvert produkt vurdert for aktivering av antigenpresenterende celler (APC-er) i kraft av økt uttrykk av CD54-overflaten etter kultur med PAP-GM-CSF. CD54 er en adhesjons- og kostimulerende molekyl som er viktig i dannelsen av den immunologiske synapsen mellom en APC og en T-celle. Graden av CD54 oppregulering korrelerer med total overlevelse i de randomiserte kontrollerte kliniske studiene som utføres med Provenge i metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte. I klinisk studie D9902B (IMPACT), ble 237 av 512 randomiserte pasienter evaluert for utvikling av humorale eller cellulære immunresponser (T-celleproliferasjon og gamma-interferon ( $\gamma$ IFN) ELISPOT) til målantigener ved baseline, og ved uke 6, 14, og 26. Antistoffresponser (IgM og IgG) mot både PAP-GM-CSF og PAP-antigener ble observert i Provenge-gruppen gjennom oppfølgingsperioden. T-celleproliferative og  $\gamma$ IFN ELISPOT-responser på PAP og PAP-GM-CSF ble observert i celler tatt fra perifert blod av pasienter gjennom oppfølgingsperioden i Provenge-behandlingsgruppen, men ikke i kontroller. Det var en sammenheng mellom cellenivået eller antistoffresponser til PAP eller PAP-GM-CSF i Provenge-gruppen og bedret overlevelse. Nøytraliserende antistoffresponser til GM-CSF var forbigående.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effektiviteten og sikkerheten til Provenge hos pasienter med asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte ble undersøkt i tre lignende fase III, randomiserte, dobbeltblinde, kontrollerte, multisenterstudier: D9902B (IMPACT), D9901, og D9902A. Pasientene som deltok i disse studiene hadde mislyktes med kirurgisk eller medisinsk kastrasjon (f.eks. agonister av luteiniserende hormonfrigjørende hormon [LHRH] eller antagonist av gonadotropinfrigjørende hormon [GnRH]) terapier og hadde metastatisk sykdom i bløtvev og/eller bein. Pasientene krevde ikke opioider for smertebehandling og de fleste hadde ikke tidligere fått kjemoterapi.

Etter randomisering, gjennomgikk pasienter fra begge behandlingsgruppene en serie av 3 leukafereseprosedyrer (på ca. 2 ukers mellomrom, 1-15 uker). Hver leukaferese ble etterfulgt ca. 3 dager senere av infusjon av Provenge eller kontroll. Kontrollen var ikke-aktiverede autologe perifere mononukleære blodceller. Etter sykdomsprogresjon ble pasientene behandlet etter legens skjønn med andre anti-kreft intervensjoner. Pasienter i kontrollgruppen kunne melde seg på en åpen-etikettprotokoll og motta en eksperimentell autologterapi på cellenivå produsert fra celler som ble kryopreservert da kontrollproduktet ble fremstilt.

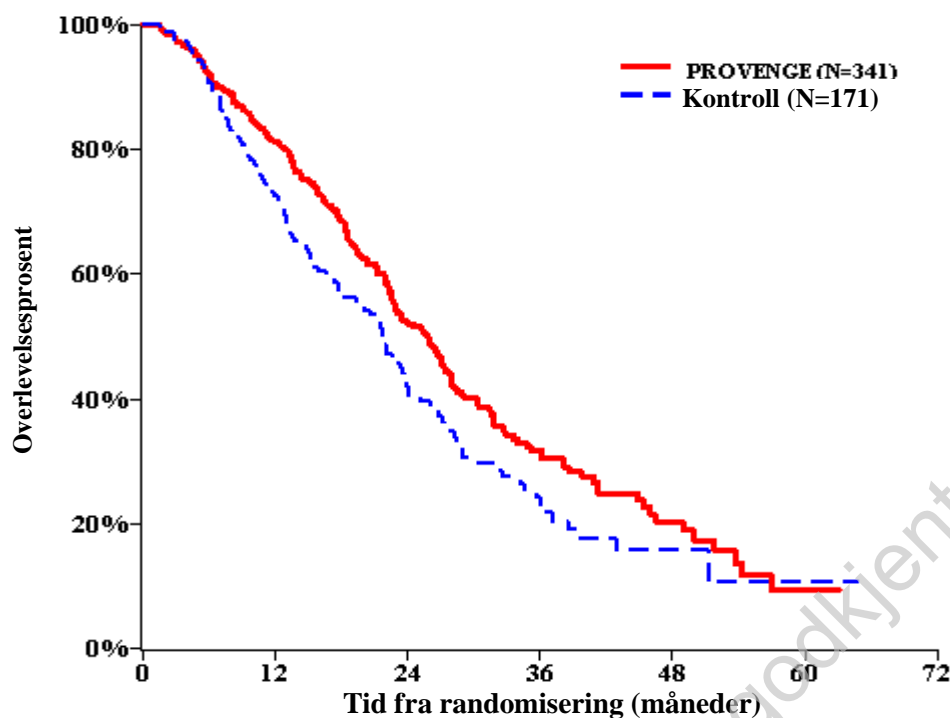
### IMPACT-studie

IMPACT-studien var en randomisert, dobbeltblind, kontrollert, multisenterstudie hos pasienter med asymptomatisk eller minimalt symptomatisk metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Kvalifiserte pasienter hadde metastaser i bløtvevet og/eller bein med nåværende eller historisk påvisning av sykdomsutvikling samtidig med kirurgisk eller medisinsk kastrasjon, noe som gjenspeiles av progresjon av serum prostataspesifikt antigen (PSA) og/eller sykdommer i muskler, bindevev og skjelett og en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonstilstand på 0 eller 1. Eksklusjonskriterier inkludert viscerale (lever, lunge eller hjerne) metastaser, maligne pleuraeffusjoner eller ondartede væskeansamlinger, patologisk rørknokkelfraktur, overhengende patologisk rørknokkelfrakturer (kortikal erosjon på røntgen > 50 %), ryggmargkomprimering, moderate til alvorlige prostatakraft-relaterte smerter og bruk av narkotika for kreft-relaterte smerter, og behandling med kjemoterapi i de siste 3 månedene før randomisering. Det primære endepunktet var total overlevelse. Sekundære endepunkter inkluderte tid til objektiv sykdomsprogresjon, tid til klinisk progresjon, og PSA-doblingstid (PSADT).

Totalt 512 pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 for å motta Provenge (n = 341) eller kontroll (n = 171). Medianalderen var 71, og 90 % av pasientene var kaukasiske, og alle hadde en forventet levetid på minst 6 måneder. Trettifem prosent av pasientene hadde gjennomgått radikal prostatektomi, 54 % hadde fått lokal strålebehandling og 82 % hadde fått kombinert androgenblokkade. Alle pasientene hadde testosteronnivå ved baseline < 50 ng/ml. Førtiåtte prosent av pasientene fikk bisfosfonater og 18 % hadde tidligere fått kjemoterapi, inkludert docetaxel. Åttito prosent av pasientene hadde en ECOG-funksjonstilstand på 0; 75 % hadde en Gleasonsum  $\leq 7$ ; 44 % hadde sykdommer i bein og bløtvev; 48 % hadde kun sykdom i bein; 7 % hadde kun sykdommer i bløtvev; og 43 % hadde flere enn ti beinmetastaser.

En statistisk signifikant forbedring i total overlevelse ble sett hos pasienter behandlet med Provenge, med en 22,5 % reduksjon i dødsrisiko sammenlignet med kontroll (se tabell 2 og figur 1). Av kontrollarm-pasientene krysset 64 % over til å motta en eksperimentell autolog immunterapi på cellenivå produsert fra celler som ble kryopreservert på det tidspunktet kontrollen ble produsert. Pasientene var ikke randomisert til påfølgende autolog immunterapi på cellenivå.

Figur 1 Kaplan-Meier kurve av totaloverlevelse, IMPACT-studie



En retrospektiv undergruppeanalyse antyder en større Provenge-behandlingseffekt hos pasienter med en baseline PSA < 22,1 ng/ml [HR = 0,521 (95 % KI: 0,309, 0,879)]. Mellomliggende resultater ble observert hos pasienter med baseline PSA > 22,1 til 50,1 ng/ml [HR = 0,685 (95 % KI: 0,431, 1,088)] og pasienter med baseline PSA > 50,1 til 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95 % KI: 0,532, 1,262)]. En mindre behandlingseffekt ble observert hos pasienter med baseline PSA > 134,1 ng/ml [HR = 0,853 (95 % KI: 0,554, 1,315)].

Analyser av tid til objektiv sykdomsprogresjon, tid til klinisk progresjon, eller PSA doblingstid (PSADT) var ikke statistisk signifikant.

#### Støttende studier

Studien D9901 var en randomisert, dobbeltblind, kontrollert, multisenterstudie hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og ingen kreftrelaterte smerter. Det primære endepunktet var tid til sykdomsprogresjon, som ikke var statistisk signifikant. Total overlevelse var ikke en studieendepunkt men en forhåndsspesifisert analyse. Pasienter som var behandlet med Provenge hadde en statistisk signifikant overlevelsesfordel sammenlignet med kontroll.

En tredje studie, D9902A, lik i design til studie D9901, ble avsluttet før fullføring av planlagt tidsavgrensning basert på tid til sykdomsprogresjonsresultater i studien D9901. Det primære endepunktet var tid til sykdomsprogresjon og det sekundære endepunkt var total overlevelse. Endepunktene var ikke statistisk signifikante.

#### Oppsummering av studieresultatene

Tabell 2 viser resultatene av den totale overlevelsen observert i IMPACT-studien, studie D9901, og studie D9902A.

**Tabell 2 Oppsummering av total overlevelse (alle pasienter var randomisert)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontroll (N=171)	Provenge (N=82)	Kontroll (N=45)	Provenge (N=65)	Kontroll (N=33)
Totaloverlevelse						
Medianverdi, måneders (95 % KI)	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)
Hasardratio (95 % KI)	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-verdi	0,032 <sup>a</sup>		0,010 <sup>c</sup>		0,331 <sup>c</sup>	
36-måneders overlevelse (%)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21 %

<sup>a</sup> Hasardratio og p-verdi basert på Cox-modell justert for PSA (ln) og LDH (ln) og stratifisert etter bisfosfonatbruk, antall skjelettmetastaser og primær Gleason-grad.

<sup>b</sup> Hasardratio basert på den ujusterte Cox-modellen.

<sup>c</sup> p-verdi basert på en log-rank test.

Forkortelser: KI = konfidensintervall.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Provenge i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av prostatakreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Provenge er en autolog terapi på cellenivå. Karakteren til Provenge er slik at konvensjonelle studier på farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon ikke er aktuelle.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle toksikologi-, karsinogenisitet-, mutagenisitet- og reproduksjonstoksisitetsstudier er ikke utført.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid  
Natriumlaktat  
Kaliumklorid  
Kalsiumklorid.

### 6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

I den isolerte beholderen  
18 timer.

#### Etter fjerning fra den isolerte beholderen

Legemidlet skal brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal i-bruk oppbevaringstid og -betingelser ikke overstige 3 timer ved romtemperatur (25 °C).

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevar posen i den isolerte beholderen for å opprettholde den korrekte lagringstemperatur (2 °C til 8 °C) til infusjon.

Beholderen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

### **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon**

250 ml dispersjon i en pose (pustende polyolefin tri-laminat med 3 prøvetakingsporter (2 spikeporter og en port med forseglet slange)).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Provenge er ment utelukkende for autolog bruk. Identiteten til pasienten må samsvare med den essensielle unike pasientinformasjonen på infusjonsposen og skjemaet med meldingen angående status av sluttproduktet før infusjon.

Provenge er ikke testet for overførbare smittestoffer. Pasientens leukaferesemateriale er testet for overførbare smittestoffer i tråd med gjeldende krav for medlemslandene. Imidlertid er det et autologt produkt og en positiv test skal ikke utelukke fremstillingen av produktet. Pasientens leukaferesemateriale og Provenge kan derfor innebære en risiko for overføring av smittsomme sykdommer til helsepersonell som håndterer produktet. Følgelig bør helsepersonell bruke egnede forholdsregler ved håndtering av leukaferesemateriale eller Provenge (se pkt. 4.4).

#### Instruksjoner for håndtering

##### *Før håndtering eller administrering av Provenge*

- Provenge er sendt direkte til den medisinske institusjon der infusjonen administreres. Infusjonsposen er plassert inne i en isolert polyuretan beholder og pakket i en transportemballasje. Den isolerte beholderen og gelpakkene innenfor er utformet for å opprettholde den passende temperaturen under transport og lagring for Provenge inntil infusjon. Må ikke bestråles.
- Den ytre emballasjen skal åpnes for å verifisere at produktet og pasientspesifikke etiketter er plassert på toppen av den isolerte beholderen. Ikke fjern denne isolerte beholderen fra transportemballasjen, eller åpne lokket på den isolerte beholderen, inntil pasienten er klar for infusjon.

##### *Forberedelse av infusjon*

Sørg for aseptisk håndtering ved forberedelse av infusjonen.

##### Hva du skal sjekke før infusjon

- Det må sikres at skjemaet med meldingen angående status av sluttproduktet med pasientens identifikatorer, utløpsdato og tid, og status (godkjent for infusjon eller avvist), har blitt mottatt fra innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- Det må sikres at pasientens identitet samsvarer med den essensielle unike pasientinformasjonen på Provenge-posen og på skjemaet med meldingen angående status av sluttproduktet.
- Når pasienten er forberedt for infusjon og på skjemaet med meldingen angående status av det godkjente sluttproduktet er mottatt, skal Provenge-posen fjernes fra den isolerte beholderen og inspiseres for lekkasjer, ytre skader, fremmede partikler eller klumper/koagulert blod.

- Innholdet i posen vil være litt uklart, med en krem-til-rosa farge. Bland forsiktig og resuspender innholdet i posen mens det undersøkes for klumper av koagulert blod. Små klumper av cellemateriale bør oppløses ved forsiktig manuell blanding.
- Dersom Provenge-posen har lekkasjer, er skadet, eller hvis partikler eller klumper forblir i posen etter forsiktig manuell blanding, **skal produktet ikke brukes.**

#### *Administrering*

- Infusjon må begynne før utløpsdato og tidspunkt som er angitt på skjemaet med meldingen angående status av sluttproduktet og etiketten på posen. **Ikke start infusjon med utløpt Provenge.**
- Bare én av de to spikeportene skal brukes og den skal ikke åpnes før administrering for å unngå forurensning.
- Provenge infunderes over en periode på ca. 60 minutter gjennom en stor kanyle som anses passende for transfusjon av røde blodlegemer. Dette perifere leveringsystemet brukes ofte i klinisk praksis for transfusjon av blodkomponenter. **Ikke bruk cellefilter for infusjon.** Hele volumet av infusjonsposen bør brukes.
- Hvis infusjon av Provenge må avbrytes, bør det ikke gjenopptas hvis infusjonsposen har vært i romtemperatur (25 °C) i mer enn 3 timer.

#### *Etter infusjon*

- Etter gjennomføring av infusjonen bør den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen fjernes og festes på pasientens journal.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/867/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nederland

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nederland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2.).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske oppdaterte sikkerhetsrapporter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen seks måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Provenge lanseres i hvert medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) godkjenne innhold og format av undervisningsmateriellet med den nasjonale myndigheten. MT-innehaveren skal også bli enig med den nasjonale myndigheten om eventuelle krav vedrørende tidligere revisjoner av aferesentre og opplæringskurs for helsepersonell i bruk av Provenge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive eller bruke Provenge får følgende elementer:

1. Preparatomtale (SPC)
2. Undervisningsmaterieell for helsepersonell
3. Sjekklistor for Provenge-behandling
4. Ark for aferesekateter
5. Undervisningsmaterieell for pasienter
6. Pasientvarselskortet for å registrere planlagt dato for leukaferese og infusjon

Undervisningsmateriellet for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Treningsferdigstillelseskjema avtalt med den nasjonale myndighet
- Utvalg av pasienter for behandling med Provenge
- Spesifikke håndterings- og administreringskrav for Provenge
- Krav til identitetskjede
- Behovet for å gi pasienter undervisningsmateriellet og forklare bruken av pasientvarselskortet
- Eksistensen av EU-registeret av pasientene behandlet for metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og hvordan du skriver inn pasienter i det.

Undervisningsmaterieell for pasienter og/eller omsorgsyter for å forklare:

- Leukafereseprosessen
- Provenge behandlingsprosessen
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Å etablere og holde et observasjonsregister basert på EU-data over menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft for å vurdere totaloverlevelse, risiko for iskemisk hjerneslag eller hjerteinfarkt etter behandling med Provenge og andre identifiserte og potensielle risikoer (observasjonsstudie P13-1)	Innsending av studieprotokoll med første PSUR Foreløpige data sendes i hver PSUR Endelig studierapport innen 31. desember 2018
Å gi data fra observasjonsregisteret basert på US data (PROCEED, studie P10-3)	Foreløpige data sendes i hver PSUR Endelig studierapport innen 30. september 2016
Å sende inn resultater fra studie P-11, en randomisert, dobbeltblindet studie som evaluerer Provenge versus placebo hos pasienter med ikke-metastatisk prostatakreft som opplever heving av prostataspesifikt antigen etter radikal prostatektomi	Endelig studierapport innen 31. desember 2020
Å gjennomføre studie P12-1 for å vurdere egenskaper som predikerer en positiv avbildningsstudie for fjernmetastaser hos pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft. Studien skal gi et sammendrag av pasientens karakteristika inkludert prostataspesifikt	Innsending av studieprotokollen innen en måned fra autorisasjon Årlige oppdateringer av resultatene fra denne undersøkelsen Endelig studierapport innen 31. desember

antigen og doblingstid for prostataspesifikt antigen, antall pasienter som utvikler metastatisk sykdom, påfølgende behandling etter diagnostisering av metastatisk sykdom, og effektparametre etter påfølgende behandling, inkludert progresjon av prostataspesifikt antigen, progresjonsfri overlevelse av prostataspesifikt antigen, tid til neste terapi, og totaloverlevelse.

2019

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**A. MERKING**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN

### ISOLERT BEHOLDER AV POLYURETAN

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> -celler/250 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En pose inneholder autologe mononukleære celler i perifert blod, aktivert med PAP-GM-SF (prostata sur fosfatase-granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor), inkludert et minimum på 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54<sup>+</sup> -celler

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid

Natriumlaktat

Kaliumklorid

Kalsiumklorid.

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bland forsiktig og resuspender innholdet i posen.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs infusjon

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun for autolog bruk.

Ikke fjern det isolerte lokket fra toppen og ikke åpne den isolerte boksen til begge av følgende har skjedd:

- Statusskjemaet som bekrefter at produktet er GODKJENT har blitt gitt
- Pasienten har kommet til stedet og er klar for infusjon

Ikke begynn infusjonen dersom utløpt, etter 3 timer ved romtemperatur (25 °C), eller hvis partikler/klumper er synlige til tross for manuell blanding

## **8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato {DD måned ÅÅÅÅ}, Utløpstidspunkt {tt.mm}, Tidssone

## **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar posen i isolert beholder for å opprettholde den korrekte lagringstemperatur (2 °C til 8 °C) til infusjon.

Beholderen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

## **10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/867/001

## **13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJON OG PRODUKTKODER**

Batch /COI {batchnummer/identitetskjede}  
Fornavn, Mellomnavn, Etternavn {pasientens navn}  
FD {pasientens fødselsdato}

## **14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

## **15. BRUKSANVISNING**

## **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

### INFUSJONSPOSE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> -celler/250 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En pose inneholder autologe mononukleære celler i perifert blod, aktivert med PAP-GM-SF (prostata sur fosfatase-granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor), inkludert et minimum på 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54<sup>+</sup> -celler

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid

Natriumlaktat

Kaliumklorid

Kalsiumklorid

Les pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, dispersjon.

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Bland forsiktig og resuspende innholdet i posen.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs infusjon.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun for autolog bruk.

Ikke begynn infusjonen dersom utløpt, etter 3 timer ved romtemperatur (25 °C), eller hvis partikler/klumper er synlige til tross for manuell blanding.

#### 8. UTLØPSDATO

Utløpsdato {DD måned ÅÅÅÅ}, Utløpstid {tt.mm}, Tidssone

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar posen i isolert beholder for å opprettholde den korrekte lagringstemperatur (2 °C til 8 °C) til infusjon.

Beholderen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

#### **10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

#### **13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJON OG PRODUKTKODER**

Batch /COI {batchnummer/identitetskjede}  
Fornavn, Mellomnavn, Etternavn {pasientens navn}  
FD {pasientens fødselsdato}

#### **14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

#### **15. BRUKSANVISNING**

#### **16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> -celler/250 ml infusjonsvæske, dispersjon

Autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Provenge er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Provenge
3. Hvordan Provenge gis
4. Mulige bivirkninger av Provenge
5. Hvordan du oppbevarer Provenge
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Provenge er, og hva det brukes mot**

Provenge brukes til å kontrollere prostatakreft. Det består av immunceller (del av kroppens naturlige forsvarssystem) tas fra ditt eget blod (også kjent som autologe immunceller). Disse immuncellene blir deretter blandet med et antigen (et protein, som er i stand til å stimulere immunsystemet ditt) på et bestemt produksjonssted. Når det blir gitt som drypp (infusjon) inn i venen (blodåren) din, fungerer Provenge ved å få immunceller til å gjenkjenne og angripe prostatakreftceller.

Provenge brukes som behandling av prostatakreft som har spredt seg utenfor prostata men ikke til lever, lunge eller hjerne, og som ikke lenger reagerer på legemidler som senker nivået av det mannlige hormonet, testosteron hos pasienter som ikke anses egnet for behandling med kjemoterapi.

#### **2. Hva du må vite før du får Provenge**

##### **Bruk ikke Provenge**

Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege dersom du har noen av forholdene nevnt nedenfor fordi du da må nøye overvåkes under og etter infusjonen:

- En infeksjon som påvirker hele kroppen (f.eks. sepsis, som gir høy temperatur, økt hjerterefrekvens eller pustefrekvens)
- En historie med hjerneslag
- En hjertetilstand inkludert blokkerte blodårer som kan føre til hjerteinfarkt
- Du er immunkompromittert (evnen til immunsystemet til å bekjempe infeksjoner er redusert) eller tar noen immunsuppressive legemidler (f.eks. de som brukes til å behandle

eller forebygge organreaksjon, og visse legemidler som brukes til å behandle revmatoid artritt, multipel sklerose, Crohns sykdom, og ulcerøs kolitt).

- Du er på en kontrollert natrium-/kaliumdiett eller du har nedsatt nyrefunksjon.

Legen din kan bestemme at Provenge ikke er egnet for deg på grunn av ett eller flere av disse forholdene.

**På første dag av infusjonen** kan Provenge forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner som:

- høy temperatur, frysninger, pustevansker
- følelse av eller være uvel (kvalme og oppkast)
- tretthet
- økt hjertefrekvens, høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, besvimelse.

For å redusere disse reaksjonene, kan legen foreslå at du må ta paracetamol og et antihistamin ca. 30 minutter før behandlingen med Provenge.

Hvis du har **alvorlige reaksjoner under** infusjonen, kan legen enten bremse infusjonen eller stoppe den. Du kan også bli gitt andre legemidler hvis nødvendig. Fortell legen eller sykepleier dersom du ikke føler deg vel under infusjonen.

Provenge er produsert spesielt for deg ved hjelp av ditt eget blod og må ikke brukes av noen andre.

Provenge gjennomgår flere tester før det brukes for å vise at det er sterilt. Ettersom det må bli gitt til deg kort tid etter at det er produsert, er ikke de endelige sterilitet-relaterte resultatene alltid tilgjengelig før du får din infusjon av Provenge. Hvis de endelige resultatene viser at legemidlet ikke var sterilt, vil legen informeres og du vil overvåkes nøye for eventuelle tegn på infeksjon, og vil behandles deretter.

### **Når Provenge ikke kan gis**

I noen tilfeller kan du ikke være i stand til å motta en planlagt infusjon av Provenge. Dette kan skyldes en rekke årsaker, for eksempel hvis det er:

- et problem på den tiden blodceller tas for produksjon av Provenge.
- ikke nok av riktig type celler til å produsere medisinen.
- forurensning av produktet.
- en forsinkelse før Provenge ankom klinikken hvor du skulle få behandling.
- skade på produktet når det ankommer klinikken; for eksempel kan posen som inneholder produktet lekke, eller cellene har dannet klumper som ikke kan fjernes.

I slike tilfeller, hvis legen din bestemmer at behandlingen bør fortsette, vil han eller hun sørge for en annen innsamling av blodceller (leukaferese) og produksjonsprosessen blir gjentatt (se informasjon om leukaferese i avsnitt 3). I kliniske studier, krevde omtrent en fjerdedel av pasientene flere enn tre leukafereseprosedyrer for å motta tre infusjoner av provenge.

### **Barn og ungdom**

Provenge er bare til bruk hos voksne menn. Det skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Provenge**

Rådfør deg med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og urtemedisiner.

Provenge er utviklet for å stimulere immunsystemet ditt, og derfor kan det muligens ikke være hensiktsmessig å bli behandlet med Provenge hvis du for tiden får andre behandlinger som kan påvirke evnen til immunsystemet til å svare på Provenge dvs. immunsuppressive legemidler, som de som brukes til å behandle eller hindre organreaksjon og visse legemidler som brukes til behandling av reumatoid artritt, multipel sklerose, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Hvis du trenger en vaksine mens du får Provenge må du først snakke om dette med legen din.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Provenge er bare til bruk hos menn. Effekten av Provenge på mannlig fertilitet er ikke kjent på dette tidspunkt.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan føle deg sliten, svak, eller svimmel eller få hodepine eller frysninger etter å ha mottatt din Provenge-infusjon. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

### **Provenge inneholder natrium og kalium**

Dette legemidlet inneholder:

- ca. 800 mg natrium per infusjon. Dette må tas i betraktning hos pasienter med en hjertesykdom eller som er på en kontrollert natriumdiett.
- ca. 45 mg kalium, per infusjon. Dette må tas i betraktning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller på en kontrollert kaliumdiett.

## **3. Hvordan Provenge gis**

Provenge kan bare gis av en lege eller sykepleier som har fått opplæring i å bruke dette legemidlet. Praktisk informasjon for håndtering og administrering av Provenge for legen eller sykepleieren finnes på slutten av dette pakningsvedlegget.

Fordi Provenge er laget av dine egne blodceller, vil cellene innsamles ca. 3 dager før hver planlagte infusjon. Denne prosedyren vil ta 3 til 4 timer (se avsnittet nedenfor "Trinn før behandling med Provenge"). Ditt blod vil testes før det tappes (se avsnittet nedenfor "Tester").

### **Trinn før behandling med Provenge**

1. Det første trinnet i behandlingen med Provenge er å samle inn blodcellene til å produsere din personlige infusjon av Provenge. Dette innebærer en prosedyre kalt **leukaferese**, som består av å trekke ut hvite blodlegemer fra blodet, vanligvis fra venene i armene. En maskin brukes til å ta blod fra den ene armen, trekke ut de hvite blodcellene og returnere resten av blodet til deg, vanligvis i den andre armen. Denne prosedyren tar 3-4 timer. Du må gjennomføre denne prosedyren minst 3 ganger, ca. 3 dager før hver av dine 3 Provenge infusjonsbehandlinger.
2. Det andre trinnet er å sende dine innsamlede celler til et spesielt produksjonssted hvor de blandes med et antigen for å gjøre dem klar for infusjonen.

### **Tester**

Før, eller den dagen blodcellene er samlet inn, vil en blodprøve bli tatt av deg for en komplett blodtelling (CBC). Denne testen vil avgjøre om du har nok blodceller slik at leukafereseprosedyren kan utføres på en sikker måte. I tillegg vil blodet testes for spesifikke virus (for eksempel HIV-1, HIV-2, hepatitt B og hepatitt C). Denne testingen er lovpålagt og skal sikre at blodcellene trygt kan håndteres av helsepersonellet som er involvert i behandlingen. Du må kanskje ha ytterligere CBC-tester under behandlingen i tråd med lokal eller landsdekkende praksis. Hvis du trenger mer informasjon om testing av blodet, kontakt lege eller sykepleier.

### **Hvordan Provenge gis og varighet av behandlingen**

Legen kan foreslå at du må ta paracetamol og et antihistamin ca. 30 minutter før infusjonen for å redusere de mulige reaksjonene på Provenge.

Din Provenge-behandling vil gis av et drypp (infusjon) i en av venene dine (intravenøs bruk).

Du vil motta totalt 3 infusjoner av Provenge med ca. 2 ukers intervaller.

Den første infusjonen av Provenge vil gis ca. 3 dager etter celleinnsamlingen og vil vare ca. 1 time (se også avsnitt 2 "Advarsler og forsiktighetsregler"). Du vil overvåkes før og under infusjon. Hvis infusjonen av Provenge må avbrytes, uansett årsak, vil legen ikke kunne starte infusjonen igjen dersom legemidlet har vært i romtemperatur i mer enn 3 timer.

Når infusjonen er ferdig vil du observeres og overvåkes i minst 30 - 60 minutter, hvoretter du muligens kan gå hjem.

Behandlingen vil involvere minst 6 besøk til klinikken / stedet for cellesamlingen. Du trenger muligens ett eller flere besøk i tillegg for å få blodet testet før leukafereseprosedyren (avhengig av klinikkens praksis hvor du får behandlingen din), eller blodet kan testes i løpet av dine leukaferese-besøk:

Besøk 1 - Samling av blodceller (leukaferese)

Besøk 2 - Infusjon med Provenge

Besøk 3 - Samling av blodceller (leukaferese)

Besøk 4 - Infusjon med Provenge

Besøk 5 - Samling av blodceller (leukaferese)

Besøk 6 - Infusjon med Provenge

Legen din vil gi deg en tidsplan for din cellesamling og infusjonsavtaler. Dette vil skrives på pasientvarslingskortet som du bør ta med til hver avtale.

#### **Hvis du hopper over en behandling**

Det er svært viktig at du kommer i tide for avtaler. Hvis du hopper over en avtale og du ikke kan bli gitt infusjonen med Provenge, vil det ikke lenger kunne brukes. Legen din vil hjelpe deg med å planlegge nye avtaler for cellesamling og infusjon.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De mest alvorlige bivirkningene er beskrevet nedenfor:

##### **Infusjonsrelaterte bivirkninger**

Innen 24 timer etter infusjon kan du utvikle svært vanlige symptomer, som for eksempel frysninger, feber, tretthet, slapphet, hodepine, uvelhet (kvalme), brekninger (oppkast), muskelsmerter, og svimmelhet. Vanlige symptomer inkluderer en besvimesesepisode, blålig misfarging av huden, leppene og/eller neglesengen på grunn av lave nivåer av oksygen i blodet, kortpustethet, høyt eller lavt blodtrykk og pustevansker.

Fortell legen din eller sykepleier hvis du utvikler noen av disse symptomene, fordi infusjonen må tas langsommere eller stoppes. Du kan også bli gitt andre legemidler hvis nødvendig.

Dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene **flere dager etter** infusjonen, **kontakt lege umiddelbart**:

- kortpustethet, piping i brystet, svimmelhet, utslett eller feber.

##### **Infeksjon**

Fortell legen din etter din Provenge-behandling hvis du får symptomer på en infeksjon, for eksempel feber eller høy temperatur over 38 °C, frysninger, en rask hjerterytme, rask pust, svimmelhet når du reiser deg opp, forvirring eller kvalme/oppkast.

## Hjerneslag

**Kontakt lege umiddelbart** dersom du opplever plutselig synstap på det ene øyet, talevansker, nummenhet og/eller svakhet som påvirker den ene siden av kroppen, fordi dette kan være tegn på et slag.

## Hjerteinfarkt

**Kontakt lege umiddelbart** dersom du opplever brystmerter, smerter i venstre arm og/eller kortpustethet, fordi dette kan være tegn på et hjerteinfarkt.

Andre bivirkninger med Provenge inkluderer:

### **Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter):**

- smerte
- verk eller smerte (artralgi) i leddene
- prikking, nummenhet eller unormal følelse (parestesi) rundt leppene, i munnen, eller i armer og/eller ben under leukafereseprosedyren
- muskelkramper, brystmerter, og lavt blodtrykk under leukafereseprosedyren (forårsaket av et legemiddel (citrat) som brukes for å hindre koagulering).
- anemi (reduksjon i antall røde blodlegemer) i løpet av leukafereseprosedyren

### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter):**

- influensaliknende sykdom
- magesmerter
- skjelvinger
- hudutslett, inkludert hevet kløende utslett (urtikaria) eller kløe
- overdreven svetting
- bakterier i blodet (bakteriemi)
- redusert følelse av berøring eller fornemmelse (hypoestesi)
- kollaps av et av benene i ryggraden (ryggmargskompresjon)
- uregelmessig eller rask hjerterytme
- hjerneslag
- midlertidige symptomer på hjerneslag
- blod i urinen
- ubehag i brystet
- reduksjon av blodplater på grunn av leukafereseprosedyren

### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter):**

- alvorlig infeksjon i blodet (sepsis)
- alvorlig infeksjon i blodet fra kontaminert kateter (kateter sepsis)
- infeksjon fra kontaminert kateter (kateter-relatert infeksjon)
- hudinfeksjon i området der infusjonsdrypp ble innsatt
- hjerteinfarkt
- symptomer på hjerteinfarkt
- økning i en type hvite blodlegemer kalt eosinofiler
- reaksjon på infusjonsstedet (en reaksjon av hudområdet der infusjonsdrypp ble satt inn)

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.



## 5. Hvordan du oppbevarer Provenge

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen og -tiden som er angitt på isolert beholder og infusjonsposen.

Oppbevar posen i isolert beholder for å opprettholde den korrekte lagringstemperatur (2 °C til 8 °C) inntil infusjon. Beholderen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Etter fjerning fra den isolerte beholderen, bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal oppbevaringstid og-betingelser ikke overstige 3 timer ved romtemperatur (25 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Siden dette legemidlet gis av en kvalifisert lege eller sykepleier, er de ansvarlige for riktig avhending av legemidlet. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Provenge

**Virkestoffet** er autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF (prostata sur fosfatase-granulocyt-makrofag koloni-stimulerende faktor), inkludert minimum  $50 \times 10^6$  autologe CD54<sup>+</sup>-celler.

**Andre innholdsstoffer** er natriumklorid, natriumlaktat, kaliumklorid, og kalsiumklorid.

### Hvordan Provenge ser ut og innholdet i pakningen

Provenge er en litt uklar dispersjon av krem-til-rosa farge og leveres i en plastpose med 3 prøvetakingsventiler.

Hver Provenge pose inneholder en enkelt infusjonsbehandling og beholderen vil bare åpnes når du er klar til å motta behandling. Din lege eller sykepleier vil bekrefte at detaljer (navn og fødselsdato) svarer til de opplysningene som er oppgitt på Provenge-beholderen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Storbritannia  
Tlf: (0)20 7554 2222  
Faks: (0)20 7554 2201  
[dendreonuk@dendreon.com](mailto:dendreonuk@dendreon.com)

### Tilvirker

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nederland

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.emea.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

---

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

#### **Praktisk informasjon for helsepersonell om håndtering og administrering av Provenge-infusjonsvæske, dispersjon**

Provenge må administreres under tilsyn av en lege med erfaring i medisinsk behandling av prostatakreft og i et miljø der tilgjengeligheten av gjenopplivningsutstyr er sikret.

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før administrering av Provenge.

#### **Dosering og behandlingsforløp**

En pose inneholder autologe mononukleære celler i perifert blod aktivert med PAP-GM-CSF, inkludert et minimum på  $50 \times 10^6$  autologe CD54<sup>+</sup>-celler.

Den anbefalte behandlingen er 3 doser med ca. 2 ukers mellomrom. Hver dose av Provenge innledes av en standard leukafereseprosedyre ca. 3 dager før den planlagte datoen for infusjon. Før den første leukafereseprosedyren, bør en komplett blodtelling (CBC) utføres. Ytterligere CBC-tester kan utføres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **Instruksjoner for håndtering**

##### *Før håndtering eller administrering av Provenge*

- Provenge er sendt direkte til den medisinske institusjonen der infusjonen skal administreres. Infusjonsposen er plassert inne i en isolert polyuretan beholder og pakket i en transportemballasje. Den isolerte beholderen og gelpakkene innenfor er utformet for å opprettholde den passende temperaturen under transport og lagring for Provenge inntil infusjon. Må ikke bestråles.
- Den ytre emballasjen skal åpnes for å verifisere at produktet og de pasientspesifikke etikettene er plassert på toppen av den isolerte beholderen. Ikke fjern denne isolerte beholderen fra transportemballasjen, eller åpne lokket på den isolerte beholderen, inntil pasienten er klar for infusjon.
- Provenge lages av humant blod fra den spesifikke pasienten og er ikke testet for overførbare smittestoffer. Pasientens leukaferese-materialet er testet for overførbare smittestoffer i tråd med gjeldende lokale krav. Med tanke på at Provenge er et autologt produkt, vil en positiv test ikke utelukke fremstillingen av produktet. Derfor kan Provenge bære risikoen for overføring av smittsomme virus (HIV 1 og 2, hepatitt B og C) til helsepersonell som håndterer produktet. Følgelig bør helsepersonell bruke egnede forholdsregler ved håndtering av leukaferesemateriale eller Provenge.

##### *Forberedelse av infusjon*

- Sørg for aseptisk håndtering ved forberedelse av infusjonen.

##### *Hva du skal sjekke før infusjon*

- Det må sikres at meldingen om frigivelse av sluttproduktet med pasientens identifikatorer, utløpsdato og -tidspunkt, og status (godkjent for infusjon eller avvist), har blitt mottatt fra innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- Det må sikres at pasientens identitet samsvarer med den essensielle unike pasientinformasjonen på Provenge-posen og på meldingen angående status av sluttproduktet.
- Når pasienten er forberedt for infusjon og skjemaet med meldingen angående status av det GODKJENTE sluttproduktet er mottatt, skal Provenge-posen fjernes fra den isolerte

beholderen og inspiseres for lekkasjer, ytre skader, fremmede partikler eller klumper/koagulert blod.

- Innholdet i posen vil være litt uklart, med en krem-til-rosa farge. Bland forsiktig og resuspender innholdet i posen mens det undersøkes for klumper av koagulert blod. Små klumper av cellemateriale bør oppløses med forsiktig manuell blanding.
- Dersom Provenge-posen har lekkasjer, er skadet, eller hvis partikler eller klumper forblir i posen etter forsiktig manuell blanding, **skal** produktet **ikke brukes**.

#### *Administrering*

- Infusjon må begynne før utløpsdato og -tidspunkt som er angitt på skjemaet med meldingen angående status av sluttproduktet og etiketten på posen. **Ikke start infusjon med utløpt Provenge.**
- Bare én av de to spikeportene skal brukes og den skal ikke åpnes før administrering for å unngå forurensning.
- Provenge infunderes over en periode på ca. 60 minutter gjennom en stor kanyle som anses passende for transfusjon av røde blodlegemer. Dette perifere leveringssystemet brukes ofte i klinisk praksis for transfusjon av blodkomponenter. **Ikke bruk cellefilter for infusjon.** Hele volumet av infusjonsposen bør brukes.
- Hvis infusjon av Provenge må avbrytes, bør det ikke gjenopptas hvis infusjonsposen har i romtemperatur (25 °C) i mer enn 3 timer.

#### *Etter infusjon*

- Etter gjennomføring av infusjonen bør den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen fjernes og festes på pasientens journal.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **VIKTIG - Provenge må ikke brukes hvis**

- Du ikke har fått meldingen om frigivelse av sluttproduktet.
- Meldingen om frigivelse av sluttproduktet er merket som AVVIST.
- Utløpsdato og utløpstidspunkt er passert.
- Den essensielle unike pasientinformasjonen på infusjonsposen stemmer ikke med informasjonen til den planlagte pasienten.
- Produktintegritet har blitt brutt på noen måte (infusjonsposen er skadet, har lekkasjer, eller partikler/klumper forblir i posen etter forsiktig manuell blanding).

#### **Holdbarhet og spesielle forholdsregler for oppbevaring**

Provenge har en holdbarhet på 18 timer i den isolerte beholderen som er sendt til den medisinske institusjonen der infusjonen skal administreres. Oppbevar posen i isolert beholder for å opprettholde den korrekte lagringstemperatur (2 °C til 8 °C) til infusjon. Beholderen skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Etter fjerning fra den isolerte beholderen, bør Provenge brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, skal i-bruk-oppbevaringstid og betingelser skal ikke overstige 3 timer i romtemperatur (25 °C).

#### **Avhending**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.