

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Provenge 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersão para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Um saco contém células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (fator estimulador de colónias de macrófagos e granulócitos ligado à fosfatase ácida prostática), incluindo um mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas.

A composição celular e o número de células presentes por dose de Provenge irá variar de acordo com a leucaferese realizada ao doente. Para além das células apresentadoras de antígeno (APC), o produto final irá então conter células T, células B, células *natural killer* (NK) e outras células.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém cerca de 800 mg de sódio e 45 mg de potássio por perfusão.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

A dispersão é ligeiramente turva, com uma cor creme a rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Provenge está indicado para o tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração, assintomático ou minimamente sintomático (não visceral), em doentes adultos do sexo masculino para quem a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.

4.2 Posologia e modo de administração

Provenge tem de ser administrado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento clínico do cancro da próstata e em locais onde a disponibilidade de equipamento de reanimação esteja assegurada.

Posologia

Uma dose de Provenge contém um mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas ativadas com PAP-GM-CSF, suspensas em 250 ml de uma solução para injetáveis de Lactato de Ringer, num saco selado de poliolefina, específico do doente.

O curso de tratamento recomendado é de 3 doses com intervalos de cerca de 2 semanas. Cada dose de Provenge é precedida de um procedimento padrão de leucaferese realizado cerca de 3 dias antes da data programada para a perfusão. Antes do primeiro procedimento de leucaferese, deverá ser realizado um hemograma completo que deverá estar dentro dos valores aceitáveis para as instalações locais. Poderão ser realizados hemogramas adicionais de acordo com os requisitos locais.

Se, por qualquer razão, o doente não puder receber a perfusão de Provenge na data agendada, será necessário submetê-lo a um novo procedimento de leucaferese caso se pretenda continuar o tratamento. Os doentes devem ser alertados para esta possibilidade antes de iniciarem o tratamento. Em ensaios clínicos controlados, 25,4% dos doentes tratados com Provenge necessitaram de mais de 3 procedimentos de leucaferese para receberem 3 perfusões. Na experiência pós-comercialização com mais de 5.000 doentes tratados, esta incidência é de aproximadamente 19% (ver secção 4.4). Em ensaios clínicos controlados, o intervalo entre as administrações foi de 1 a 15 semanas (ver secção 5.1).

Medicação prévia

Nos estudos clínicos, foram observadas frequentemente reações agudas à perfusão, como arrepios, fadiga, pirexia, náuseas e artralgia. Nos estudos clínicos, com vista a atenuar estas reações, foi administrada medicação prévia antes da perfusão, que consistiu em paracetamol e um anti-histamínico.

De modo a minimizar potenciais reações agudas à perfusão, como arrepios e/ou pirexia, recomenda-se que os doentes sejam pré-medicados oralmente com paracetamol e um anti-histamínico cerca de 30 minutos antes da administração de Provenge. As doses de paracetamol e anti-histamínico a administrar devem estar de acordo com a prática local.

No caso de uso de pré-medicação, devem ser tidos em consideração o estado do doente e as possíveis contraindicações/interações.

Ajustes posológicos

No caso de ocorrência de uma reação aguda à perfusão, a perfusão pode ser interrompida ou diminuída a velocidade de perfusão, dependendo da gravidade da reação. Deverá ser administrado tratamento médico adequado, o que poderá incluir paracetamol, bloqueadores H1 e/ou H2 por via intravenosa, e uma dose baixa de petidina por via intravenosa, conforme necessário.

Em ensaios clínicos controlados, 23,8% dos doentes tratados com Provenge necessitaram de opioides (uma dose única de petidina) no dia da perfusão devido a reações à perfusão (ver secções 4.4 e 4.8).

Se a perfusão de Provenge tiver que ser interrompida, não deverá ser retomada se o saco de perfusão tiver permanecido à temperatura ambiente (25°C) durante mais de 3 horas (ver secção 6.3).

Populações Especiais

Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose na população idosa.

Doentes com afeção hepática

Provenge não foi estudado em doentes com afeção hepática. Não pode ser recomendada uma dose específica para estes doentes.

Doentes com compromisso renal e/ou hipercalcemia e/ou dieta com restrição de potássio

Provenge não foi estudado em doentes com compromisso renal. O teor de potássio por perfusão deverá ser tomado em consideração se administrado a doentes com compromisso renal e/ou doentes submetidos a dieta com restrição de potássio. A hipercalcemia deverá ser corrigida antes da administração de Provenge (ver secção 4.4).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Provenge na população pediátrica de crianças e adolescentes com menos de 18 anos, na indicação de cancro da próstata metastizado resistente à castração, assintomático ou minimamente sintomático (não visceral), em doentes adultos do sexo masculino para quem a quimioterapia ainda não está indicada.

Modo de administração

Provenge destina-se apenas a utilização autóloga por perfusão intravenosa.

Provenge deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de cerca de 60 minutos. Deve ser usado todo o volume do saco de perfusão. Não deve ser usado um filtro celular. Os sinais vitais devem ser avaliados pelo menos 30 minutos antes e 30 minutos após cada perfusão. Os doentes devem ser observados durante pelo menos 30 minutos após cada perfusão. Para os doentes com doença cardiovascular ou em risco de isquémia cardíaca, os médicos devem considerar observar os doentes durante pelo menos 60 minutos após cada perfusão, avaliando os sinais vitais 30 minutos e 60 minutos após a perfusão.

Se a perfusão de Provenge tiver que ser interrompida, não deverá ser retomada se o saco de perfusão tiver permanecido à temperatura ambiente (25°C) durante mais de 3 horas.

Precauções antes do manuseamento ou administração do medicamento

Provenge não é testado relativamente a doenças infecciosas transmissíveis e, por isso, pode apresentar risco de transmissão de doenças infecciosas para os profissionais de saúde que manuseiam o produto. Devem ser tomadas precauções adequadas ao manusear Provenge (ver secção 4.4).

Deverá assegurar-se de que o Certificado de Libertação Final do Produto APROVADO foi recebido do titular da autorização de introdução no mercado e que o produto está dentro do prazo de validade (ver secção 6.6).

Antes da perfusão, deve ser confirmado que a identidade do doente coincide com a informação única e essencial do doente mencionada no saco de Provenge e no Certificado de Libertação Final do Produto.

O saco deve ser retirado do recipiente isolado com poliuterano e inspecionado relativamente a fugas, danos exteriores, partículas estranhas ou aglomerados/coágulos.

O conteúdo do saco é ligeiramente turvo, com uma cor creme a rosa. Misturar cuidadosamente e voltar a suspender o conteúdo do saco, verificando se tem partículas, aglomerados ou coágulos. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado.

Não administrar se o saco apresentar fugas durante o manuseamento ou se permanecerem partículas ou aglomerados no saco.

Para instruções completas sobre a preparação e manuseamento de Provenge, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Provenge destina-se apenas a utilização autóloga e, em nenhuma circunstância, deve ser administrado a outros doentes. Antes da perfusão, deverá ser confirmado se a identidade do doente corresponde à informação única e essencial do doente indicada no saco Provenge e no Certificado de Libertação Final do Produto (ver secções 4.2 e 6.6).

Reações agudas à perfusão

Foram observadas reações agudas à perfusão em doentes tratados com Provenge. As reações agudas à perfusão (notificadas no período de 1 dia após a perfusão) incluíram, mas não se limitaram a, pirexia, arrepios, acontecimentos respiratórios (dispneia, hipóxia e broncoespasmo), náuseas, vômitos, fadiga, hipertensão e taquicardia. No caso de uma reação aguda à perfusão, pode-se diminuir a velocidade de perfusão ou interromper a perfusão, dependendo da gravidade da reação. Deverá ser administrado tratamento médico adequado, conforme necessário.

Em ensaios clínicos controlados, 23,8% dos doentes tratados com Provenge necessitaram de opioides (uma dose única de petidina) no dia da perfusão devido a reações à perfusão (ver secções 4.2 e 4.8).

Os doentes com condições cardíacas ou pulmonares devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.8).

Infeção

Os doentes com testes serológicos positivos para o vírus da imunodeficiência humana [VIH] 1 e 2, vírus linfotrópico das células T humanas [HTLV] tipo 1 e para a hepatite B e C foram excluídos dos ensaios clínicos controlados. Não existem dados disponíveis nestes doentes.

A administração de Provenge deve ser adiada em doentes com infeção sistémica ativa até à sua resolução. Foram observadas infeções graves, incluindo sepsia, em doentes tratados com Provenge. Algumas infeções graves e sepsias estiveram relacionadas com a utilização de cateteres venosos centrais (CVC). Para reduzir o risco de infeções relacionadas com o cateter, os CVC devem ser considerados apenas em doentes com difícil acesso venoso periférico. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de infeção.

Acontecimentos embólicos e trombóticos

Provenge deve ser usado com precaução em doentes com história de perturbações trombóticas ou embólicas.

Doença cerebrovascular

Em ensaios clínicos controlados, foram observados acontecimentos cerebrovasculares (acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquémicos) em 3,5% dos doentes no grupo Provenge comparativamente a 2,6% dos doentes no grupo controlo. O significado clínico é incerto.

Doenças cardiovasculares

Em ensaios clínicos controlados, foram observados enfartes do miocárdio em 0,8% dos doentes no grupo Provenge em comparação com 0,3% dos doentes no grupo controlo. O significado clínico é desconhecido.

Doentes imunocomprometidos

Provenge deve ser usado com precaução em doentes imunocomprometidos em geral, incluindo doentes a fazer terapêutica imunossupressora sistémica, após cuidadosa avaliação individual dos potenciais riscos e benefícios. Não existem dados disponíveis nesta população de doentes.

Ensaio microbiológicos

Provenge é libertado para perfusão com base nos resultados microbianos e de esterilidade obtidos em vários ensaios: determinação da contaminação microbiana por coloração de Gram, conteúdo em endotoxinas e esterilidade em processo com um período de incubação de 2 dias para determinar a ausência de crescimento microbiano. Os resultados finais (7 dias de incubação) dos ensaios de esterilidade não estarão disponíveis no momento da perfusão. Se os resultados de esterilidade forem positivos para a contaminação microbiana após Provenge ter sido aprovado para perfusão, o titular da autorização de introdução no mercado notificará o médico responsável pelo tratamento e poderá solicitar informação adicional ao médico, com vista a determinar a fonte de contaminação. O médico deve monitorizar e/ou tratar o doente, conforme adequado.

Precauções de manuseamento para o controlo de doenças infecciosas

Provenge é preparado a partir de sangue humano do doente específico e não é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis. O material resultante da leucaferese do doente é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis em conformidade com os requisitos aplicáveis nos Estados-Membros. No entanto, dado que Provenge é um produto autólogo, um resultado positivo não impede que o produto seja fabricado. Assim, o material resultante da leucaferese do doente e Provenge poderão apresentar risco de transmissão de vírus infecciosos (VIH 1 e 2, hepatite B e C) para os profissionais de saúde que manuseiem o produto. Consequentemente, os profissionais de saúde devem tomar precauções adequadas ao manusear o material de leucaferese ou o Provenge.

Para além disso, existe uma pequena possibilidade/risco de transmissão de vírus infecciosos a um doente caso este não seja o destinatário pretendido do produto. É, portanto, importante que os procedimentos de manuseamento e administração do produto sejam rigorosamente seguidos (ver secção 6.6). É fortemente recomendado que, após terminada cada perfusão de Provenge, a etiqueta específica do doente que se encontra no saco de perfusão e que contém o nome do doente, o nome do produto e a cadeia de identidade com o número do lote do produto, seja removida e colada no processo do doente de modo a manter a ligação entre o doente e o lote do produto.

Casos em que a perfusão de Provenge não pode ser realizada

Em alguns casos, poderá não ser possível realizar uma perfusão agendada de Provenge. Isto poderá dever-se ao facto dos critérios para libertação do produto não terem sido cumpridos durante o fabrico, o prazo de validade ter expirado ou o doente não conseguir cumprir a hora agendada para a perfusão. Nestes casos, o doente poderá ter que ser submetido a um novo procedimento de leucaferese, caso se pretenda continuar o tratamento. Recomenda-se que o intervalo mínimo entre os procedimentos de leucaferese não seja inferior a 2 semanas. Em ensaios clínicos controlados, 25,4% dos doentes tratados com Provenge necessitaram de mais de 3 procedimentos de leucaferese para receber 3 perfusões. Na experiência pós-comercialização com mais de 5.000 doentes tratados, a incidência é de cerca de 19% (ver secção 4.2).

Imunizações

Os riscos e benefícios de vacinar os doentes durante o curso do tratamento com Provenge não foram estudados. Por esta razão, a vacinação com vacinas de vírus vivos atenuados ou inativados durante o tratamento com Provenge deve ser cuidadosamente avaliada.

Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever Provenge devem rever os materiais educacionais e assinar o formulário de verificação da formação. Os médicos devem fornecer os materiais educacionais aos doentes, assim como o folheto informativo e o Cartão de Alerta do Doente.

Conteúdo de sódio e potássio

Este medicamento contém cerca de 800 mg de sódio por perfusão. Este facto deverá ser tomado em consideração em doentes submetidos a dieta com restrição de sódio. Este medicamento também contém cerca de 45 mg de potássio por perfusão. Este facto deverá ser tomado em consideração em doentes com função renal reduzida ou submetidos a dieta com restrição de potássio.

Doentes com compromisso renal e/ou hipercalemia

O teor de sódio e potássio por perfusão deverá ser tomado em consideração se administrado a doentes com doenças cardiovasculares e/ou compromisso renal. A hipercalemia deverá ser corrigida antes da administração de Provenge (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Provenge.

Provenge é concebido para estimular o sistema imunitário. Os doentes imunocomprometidos e os doentes submetidos a terapêutica imunossupressora sistémica foram excluídos dos ensaios clínicos controlados. A utilização concomitante de agentes imunossupressores (como os corticosteroides

sistémicos) pode alterar a sua eficácia e/ou segurança. Consequentemente, a utilização concomitante de agentes imunossupressores (como os corticosteroides sistémicos) deverá ser evitada durante o tratamento com Provenge. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados para se determinar se é clinicamente adequado suspender os agentes imunossupressores antes do tratamento com Provenge (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Provenge não se destina a ser utilizado em indivíduos do sexo feminino.

Amamentação

Provenge não se destina a ser utilizado em indivíduos do sexo feminino.

Fertilidade

O efeito na fertilidade masculina é desconhecido.

Estudos convencionais de toxicidade reprodutiva e desenvolvimento não são considerados relevantes dada a natureza e a utilização clínica pretendida deste produto de terapia de células autólogas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Provenge sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados, uma vez que pode causar fadiga, tonturas, síncope, arrepios e cefaleias. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se tiverem estes sintomas após a perfusão.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de Provenge é baseada nos dados de 601 doentes com cancro da próstata em quarto ensaios clínicos controlados e aleatorizados (3 estudos no cancro da próstata metastizado resistente à castração e 1 estudo no cancro da próstata androgeno-dependente) e durante a vigilância pós-comercialização.

As reações adversas graves incluem reações agudas à perfusão, sepsia de cateter, bacteremia estafilocócica, enfarte do miocárdio e acontecimentos cerebrovasculares.

As reações adversas notificadas mais frequentemente são arrepios, fadiga, pirexia, náuseas, artralgia, cefaleias e vômitos.

No estudo aleatorizado e controlado de registo (D9902B, IMPACT, ver secção 5.1), Provenge foi descontinuado em 1,5% dos doentes devido a reações adversas. Alguns doentes desenvolveram infeção, incluindo sepsia. Também ocorreram infeções devido a produto contaminado em alguns doentes. Como consequência, um pequeno número desses doentes descontinuou o tratamento.

Lista de reações adversas em forma tabular

A lista de reações adversas que se segue é baseada na experiência de ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização e as reações são apresentadas por classe de sistema de órgãos e frequência de ocorrência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1,000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas de notificações de estudos clínicos e de pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Bacteremia
	Pouco frequentes	Sepsia de cateter Infeção relacionada com o cateter Infeção no local do cateter Sepsia
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia*
	Frequentes	Trombocitopenia*
	Pouco frequentes	Eosinofilia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Tonturas Parestesia* Parestesia oral* Cefaleias
	Frequentes	Acidente cerebrovascular Acidente isquêmico transitório Tremor Hipoestesia Compressão da espinal medula Síncope
	Pouco frequentes	Enfarte cerebral
Cardiopatias	Frequentes	Fibrilhação auricular
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio Isquemia do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Hipoxia Sibilos Dispneia
	Pouco frequentes	Broncoespasmo
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômitos Náuseas
	Frequentes	Dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea Hiperidrose Prurido Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia Mialgia
	Frequentes	Espasmos musculares*
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Hematúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Arrepios Fadiga Pirexia Dor Astenia
	Frequentes	Síndrome gripal Mal-estar torácico
	Pouco frequentes	Reação no local da perfusão
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Toxicidade de citrato*

* Primariamente associadas ao procedimento de leucaferese

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações agudas à perfusão

Em ensaios clínicos controlados, 71,2% dos doentes no grupo Provenge desenvolveu uma reação aguda à perfusão. As reações mais frequentes ($\geq 20\%$) foram arrepios, pirexia e fadiga. Em 95,1% dos doentes que sofreram reações agudas à perfusão, os acontecimentos foram ligeiros ou moderados. A febre e os arrepios foram, geralmente, resolvidos em 2 dias (71,9% e 89,0%, respetivamente).

Em ensaios clínicos controlados, as reações agudas à perfusão graves (Grau 3) foram notificadas em 3,5% dos doentes no grupo Provenge. As reações incluíram arrepios, pirexia, fadiga, astenia, dispneia, hipóxia, broncoespasmo, tonturas, cefaleias, hipertensão, dor muscular, náuseas e vômitos. A incidência de reações graves foi maior após a segunda perfusão (2,1% vs. 0,8% após a primeira perfusão), e diminuiu para 1,3% após a terceira perfusão. Alguns (1,2%) doentes no grupo Provenge foram hospitalizados no 1º dia de perfusão para tratamento de reações agudas à perfusão. Não foram notificadas reações agudas à perfusão de Grau 4 ou 5 nos doentes do grupo Provenge.

Em ensaios clínicos controlados, 23,8% dos doentes no grupo Provenge necessitaram de opioides (uma dose única de petidina) no dia da perfusão devido a reações à perfusão, em comparação com 2,4% dos doentes no grupo controlo (ver secções 4.2 e 4.4).

No período pós-comercialização, foram notificadas reações agudas à perfusão graves que envolveram hipotensão e síncope. Algumas resultaram em hospitalização.

Os doentes devem ser informados sobre a possibilidade de reações com início tardio e instruídos para contactar o seu médico se ocorrerem sintomas de dispneia, broncoespasmo, tonturas, erupção cutânea ou pirexia.

Infeção

Em ensaios clínicos controlados, ocorreu infeção em 27,5% dos indivíduos do grupo Provenge e 27,7% dos indivíduos do grupo controlo. Ocorreram infeções graves em 4,7% dos indivíduos do grupo Provenge e 4,0% dos indivíduos do grupo controlo. As infeções graves que ocorreram mais frequentemente no grupo Provenge foram sepsia de cateter (0,7%), bacteremia estafilocócica (0,7%), sepsia (0,7%), sepsia estafilocócica (0,5%) e pneumonia (0,5%).

Foram notificados casos de infeção grave durante a vigilância pós-comercialização, incluindo infeção relacionada com o dispositivo, sepsia relacionada com o dispositivo, pneumonia, sepsia, bacteremia e infeção do trato urinário.

Reações adversas associadas à leucaferese

Cada dose de Provenge implica um procedimento padrão de leucaferese cerca de 3 dias antes da perfusão. O citrato é, normalmente, o anticoagulante preferido usado durante a leucaferese e pode resultar em hipocalcemia. As reações adversas que foram notificadas mais frequentemente ≤ 1 dia após um procedimento de leucaferese em ensaios clínicos controlados incluíram toxicidade de citrato (14,6%), parestesia oral (12,0%) e parestesia (11,1%). As outras reações adversas que foram observadas frequentemente ≤ 1 dia após um procedimento de leucaferese em ensaios clínicos controlados incluíram fadiga (5,5%), espasmos musculares (4,0%), arrepios (3,0%), tonturas (2,8%) e anemia (2,8%). Adicionalmente, foram notificados casos de trombocitopenia em notificações espontâneas pós-comercialização que foram temporalmente associados à leucaferese.

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação nacional mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Cada perfusão de Provenge inclui o número máximo de células que podem ser fabricadas a partir de um único procedimento de leucaferese. O número de células no Provenge não ultrapassa o número de células proveniente da leucaferese. Não existem casos conhecidos de sobredosagem com uma única perfusão ou um curso completo de tratamento com Provenge.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes outros imunoestimulantes, Código ATC: L03AX17.

Mecanismo de ação

Provenge é uma imunoterapia celular autóloga concebida para induzir uma resposta imune dirigida contra a fosfatase ácida prostática (PAP), um antígeno expresso na maioria dos cânceros da próstata. As células mononucleares de sangue periférico colhidas dos doentes são cultivadas com PAP-GM-CSF, uma proteína de fusão que consiste na PAP ligada ao fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), um ativador das células imunitárias. Durante a cultura *ex vivo* com PAP-GM-CSF, as APC (células apresentadoras de antígeno) ativadas captam e processam o antígeno recombinante alvo em peptídeos que são então apresentados às células T. A caracterização do produto mostra que a PAP e as células T específicas ligadas à proteína de fusão PAP-GM-CSF são geradas durante o tratamento e são detetadas no sangue periférico dos doentes após o tratamento com Provenge.

Efeitos farmacodinâmicos

Como parte do processo de libertação do lote, cada produto é avaliado relativamente à ativação de células apresentadoras de antígeno (APC), em resultado do aumento da expressão de CD54 de superfície após cultura com PAP-GM-CSF. A CD54 é uma molécula de adesão e co-estimuladora essencial na formação da sinapse imunológica entre uma APC e uma célula T. Nos ensaios clínicos controlados e aleatorizados realizados com Provenge no cancro da próstata metastizado resistente à castração, o grau de *upregulation* das CD54 foi correlacionado com a sobrevivência global. No estudo clínico D9902B (IMPACT), 237 dos 512 doentes aleatorizados foram avaliados relativamente ao desenvolvimento de respostas imunes humorais ou celulares (proliferação de células T e interferão-gama (γ IFN) ELISPOT) para os antígenos alvo na linha de base e nas Semanas 6, 14 e 26. Foram observadas respostas dos anticorpos (IgM e IgG) contra ambos os antígenos PAP-GM-CSF e PAP no grupo Provenge durante o período de seguimento. Foram observadas respostas proliferativas das células T e γ IFN ELISPOT à PAP e PAP-GM-CSF nas células colhidas do sangue periférico dos doentes ao longo do período de seguimento no grupo de tratamento com Provenge mas não nos controlos. Foi observada uma correlação entre as respostas celulares ou de anticorpos à PAP ou PAP-GM-CSF no grupo Provenge e uma melhoria da sobrevivência. As respostas de anticorpos neutralizantes em relação ao GM-CSF foram transitórias.

Segurança e eficácia clínica

A eficácia e segurança de Provenge em doentes com cancro da próstata metastizado resistente à castração, assintomático ou minimamente sintomático, foram estudadas em três ensaios semelhantes de Fase III, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados: D9902B (IMPACT), D9901 e D9902A. Os doentes incluídos nestes ensaios tinham tido falência do tratamento de castração cirúrgica ou médica (por ex: agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante [LHRH] ou antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas [GnRh]) e doença metastizada nos tecidos moles e/ou osso. Os doentes não necessitaram de analgésicos opioides para a dor e a maioria deles não tinha recebido quimioterapia prévia.

Após a aleatorização, os doentes de ambos os grupos de tratamento foram submetidos a uma série de 3 procedimentos de leucaferese (em intervalos de cerca de 2 semanas, intervalo de 1 a 15 semanas). Cada leucaferese foi seguida cerca de 3 dias depois pela perfusão de Provenge ou controlo. O controlo consistia em células mononucleares autólogas não ativadas de sangue periférico. Após progressão da doença, os doentes foram tratados de acordo com o critério médico com outras intervenções

anticancerígenas. Os doentes no grupo controlo puderam entrar num protocolo aberto e receber uma terapia celular autóloga experimental fabricada a partir de células criopreservadas no momento em que o produto controlo foi preparado.

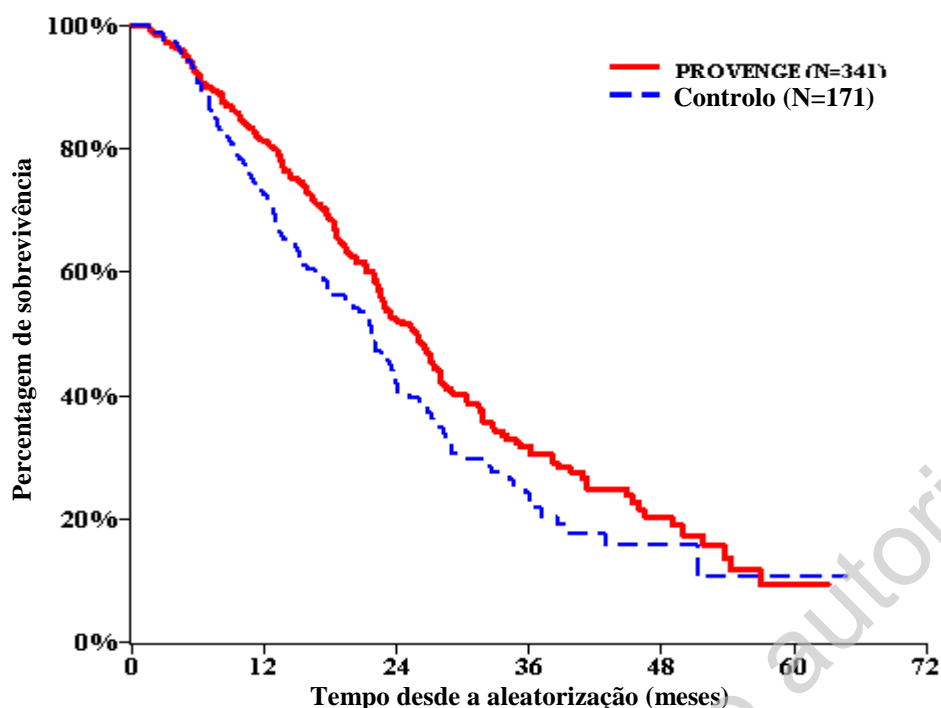
Estudo IMPACT

O estudo IMPACT foi um ensaio multicêntrico, aleatorizado, controlado, em dupla ocultação, realizado em doentes com cancro da próstata metastizado, resistente à castração, assintomático ou minimamente sintomático. Os doentes elegíveis tinham doença metastizada nos tecidos moles e/ou osso com evidência atual ou passada de progressão da doença concomitante com castração médica ou cirúrgica, tal como evidenciado pela progressão do antigénio sérico específico da próstata (PSA) e/ou doença dos tecidos moles ou óssea e um estado de desempenho do Grupo Oncológico Cooperativo do Leste (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou 1. Os critérios de exclusão incluíram metástases viscerais (fígado, pulmão ou cérebro), derrame pleural maligno ou ascites malignas, fraturas patológicas dos ossos longos, fraturas patológicas iminentes dos ossos longos (erosão cortical na radiografia >50%), compressão da espinal medula, dor moderada a grave relacionada com o cancro da próstata e utilização de narcóticos para a dor relacionada com o cancro e tratamento com quimioterapia nos 3 meses anteriores à aleatorização. O parâmetro de avaliação primário foi a sobrevivência global. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram o tempo até à progressão objetiva da doença, o tempo até à progressão clínica e o tempo de duplicação do PSA (PSADT).

No total, 512 doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber Provenge (n=341) ou controlo (n=171). A idade média foi de 71 anos, 90% dos doentes eram caucasianos e todos tinham uma esperança de vida de pelo menos 6 meses. Trinta e cinco por cento dos doentes tinham sido submetidos a prostatectomia radical, 54% tinham recebido radioterapia local e 82% tinham recebido um bloqueio androgénico combinado. Todos os doentes tinham valores basais de testosterona < 50 ng/mL. Quarenta e oito por cento dos doentes estavam a receber bifosfonatos e 18% tinham recebido quimioterapia prévia, incluindo docetaxel. Oitenta e dois por cento dos doentes tinham um ECOG de 0; 75% tinham uma pontuação Gleason ≤ 7 ; 44% tinham doença óssea e dos tecidos moles; 48% tinham doença só óssea; 7% tinham doença só dos tecidos moles e 43% tinham mais de dez metástases ósseas.

Foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência global em doentes tratados com Provenge, com uma redução de 22,5% no risco de morte em comparação com o controlo (ver Tabela 2 e Figura 1). Dos doentes do braço controlo, 64% foram cruzados para receber uma imunoterapia celular autóloga experimental fabricada a partir de células criopreservadas no momento que o controlo foi fabricado. Os doentes não foram aleatorizados para imunoterapia celular autóloga subsequente.

Figura 1 Curva de sobrevivência global de Kaplan-Meier, estudo IMPACT



Uma análise retrospectiva de subgrupo sugeriu um maior efeito do tratamento com Provenge em doentes com um valor basal de PSA < 22,1 ng/ml [HR= 0,521 (95% IC: 0,309, 0,879)]. Foram observados resultados intermédios em doentes com um valor basal de PSA > 22,1 a 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% IC: 0,431, 1,088)] e doentes com um valor basal de PSA > 50,1 a 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% IC: 0,532, 1,262)]. Foi observado um menor efeito do tratamento nos doentes com um valor basal de PSA > 134,1 ng/ml [HR=0,853 (95% IC: 0,554, 1,315)].

As análises do tempo até à progressão objetiva da doença, tempo até à progressão clínica ou tempo de duplicação do PSA (PSADT) não atingiram significado estatístico.

Estudos de suporte

O estudo D9901 foi um ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado, em doentes com cancro da próstata metastizado resistente à castração e sem dor relacionada com o cancro. O parâmetro de avaliação primário foi o tempo até à progressão da doença, o qual não atingiu significado estatístico. A sobrevivência global não foi um parâmetro de avaliação do estudo mas uma análise pré-especificada. Os doentes tratados com Provenge tiveram uma vantagem estatisticamente significativa em comparação com os controlos.

Um terceiro estudo, D9902A, com um desenho semelhante ao do estudo D9901, foi terminado antes de atingir o número de doentes previsto, com base nos resultados do tempo até à progressão da doença no estudo D9901. O parâmetro de avaliação primário foi o tempo até à progressão da doença e o secundário foi a sobrevivência global. Nenhum dos parâmetros de avaliação atingiu significado estatístico.

Resumo dos resultados do estudo

A tabela 2 apresenta os resultados de sobrevivência global observados nos estudos IMPACT, D9901 e D9902A.

Tabela 2 **Resumo da sobrevivência global (todos os doentes aleatorizados)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Controlo (N=171)	Provenge (N=82)	Controlo (N=45)	Provenge (N=65)	Controlo (N=33)
Sobrevivência Global						
Mediana, meses (IC 95%)	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 (IC 95%)	0,775 ^a (0,614; 0,979)		0,586 ^b (0,388; 0,884)		0,786 ^b (0,484; 1,278)	
Valor p	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
Sobrevivência 36meses (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Hazard ratio e valor p baseados no Modelo de Cox ajustado para PSA (ln) e LDH (ln) e estratificado por utilização de bifosfonatos, número de metástases ósseas e grau de Gleason primário.

^b Hazard ratio com base no Modelo de Cox não ajustado.

^c Valor p baseado num teste *log-rank*.

Abreviaturas: IC = intervalo de confiança.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Provenge em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro da próstata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Provenge é uma terapia celular autóloga. Dada a sua natureza, os estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não se aplicam.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico, potencial mutagénico e toxicológicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Lactato de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de cálcio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

No recipiente isolado

18 horas.

Após remoção do recipiente isolado

O medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de conservação e as condições durante o processo não deverão ultrapassar as 3 horas à temperatura ambiente (25°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o saco no recipiente isolado de modo a manter a temperatura de conservação correta (2°C-8°C) até à perfusão. Não refrigerar ou congelar o recipiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implante

Dispersão de 250 ml fornecida num saco (poliolefina trilaminada e respirável com 3 entradas (2 entradas para medicação e 1 entrada com tubo selado)).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Provenge destina-se apenas a utilização autóloga. É necessário confirmar que a identidade do doente coincide com a informação única e essencial do doente mencionada no saco de perfusão e no Certificado de Libertação Final do Produto antes de se iniciar a perfusão.

Provenge não é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis. O material de leucaferese do doente é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis em conformidade com os requisitos aplicáveis nos Estados-Membros. No entanto, como Provenge é um produto autólogo, um resultado positivo não impede que o produto seja fabricado. Assim, o material de leucaferese do doente e Provenge poderão apresentar risco de transmissão de doenças infecciosas para os profissionais de saúde que manuseiem o produto. Assim, os profissionais de saúde devem tomar precauções adequadas ao manusear o material de leucaferese ou o Provenge (ver secção 4.4).

Instruções de manuseamento

Antes de manusear ou administrar Provenge

- Provenge é enviado diretamente para o centro médico onde a perfusão vai ser administrada. O saco de perfusão é colocado dentro de um recipiente isolado com poliuretano e embalado numa caixa de transporte. O recipiente isolado e as embalagens de gel foram desenhados para manter o transporte adequado e a temperatura de conservação do Provenge até à perfusão. Não irradiar.
- A caixa de cartão de transporte deverá ser aberta para verificar o produto e as etiquetas específicas do doente, localizadas na parte superior do recipiente isolado. Não retirar o recipiente isolado da caixa de transporte nem abrir a tampa do recipiente isolado até que o doente esteja pronto para a perfusão.

Preparar a perfusão

Tome as precauções necessárias para garantir a preparação asséptica da perfusão.

O que deve verificar antes da perfusão

- Deve assegurar que o Certificado de Libertação Final do Produto contendo os dados de identificação do doente, a data e hora de validade e a classificação do produto (aprovado ou rejeitado para perfusão), foi recebido do titular da autorização de introdução no mercado.
- Deve assegurar que a identidade do doente coincide com a informação única e essencial do doente mencionada no saco de Provenge e no Certificado de Libertação Final do Produto.
- Assim que o doente estiver preparado para a perfusão e o Certificado de Libertação Final do Produto APROVADO tiver sido recebido, o saco de Provenge deve ser retirado do recipiente isolado e inspecionado relativamente a fugas, danos exteriores, partículas estranhas ou aglomerados/coágulos.

- O conteúdo do saco será ligeiramente turvo, com uma cor creme a rosa. Misturar cuidadosamente e voltar a suspender o conteúdo do saco, verificando se tem aglomerados ou coágulos. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado.
- Se o saco Provenge apresentar fugas, estiver danificado ou se as partículas ou os aglomerados permanecerem no saco após misturar manualmente com cuidado, o produto **não deve ser usado**.

Administração

- A perfusão deverá ter início antes da data e hora de validade indicadas no Certificado de Libertação Final do Produto e na etiqueta do saco. **Não iniciar a perfusão se tiver expirado a data de validade de Provenge.**
- Deverá ser usada apenas uma das 2 entradas para medicação e não deverá ser aberta antes da administração de modo a evitar contaminação.
- Provenge é perfundido durante um período de cerca de 60 minutos através de uma agulha de largo calibre adequada para transfusão de glóbulos vermelhos. Este sistema de administração periférico é frequentemente utilizado na prática clínica para a transfusão de componentes sanguíneos. **Não usar um filtro celular para a perfusão.** Deve ser usado todo o volume do saco de perfusão.
- Se a perfusão de Provenge tiver que ser interrompida, não deverá ser retomada se o saco de perfusão tiver permanecido à temperatura ambiente (25°C) durante mais de 3 horas.

Após a perfusão

- Após terminada a perfusão, a etiqueta específica do doente que se encontra no saco de perfusão deverá ser removida e colada no processo do doente.
- Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Reino Unido

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UE/1/13/867/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Países Baixos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Países Baixos

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de seis meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ
DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Provenge em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais com a Autoridade Nacional Competente. O Titular da AIM deverá também acordar com a Autoridade Nacional Competente quaisquer requisitos para auditoria prévia dos centros de aferese e cursos de formação para os profissionais de saúde sobre a utilização de Provenge.

O Titular da AIM deverá assegurar que todos os profissionais de saúde que venham a prescrever ou utilizar Provenge recebem a seguinte informação:

1. Resumo das Características do Medicamento (RCM)
2. Material educacional para profissionais de saúde
3. Listas de verificação do tratamento com Provenge
4. Fichas informativas sobre cuidados com o cateter para aférese
5. Materiais educacionais para os doentes
6. Cartão de Alerta do Doente para registar as datas agendadas para os procedimentos de leucaferese e perfusão

O material educacional para os profissionais de saúde deverá incluir os seguintes elementos-chave:

- Formulário de conclusão da formação, conforme acordado com a autoridade nacional competente
- Seleção de doentes para tratamento com Provenge
- Requisitos específicos de manuseamento e administração de Provenge
- Requisitos da cadeia de identidade
- A necessidade de disponibilizar aos doentes material educacional e explicar como utilizar o cartão de alerta do doente
- A existência de um Registo Europeu de doentes tratados por cancro da próstata metastizado resistente à castração e como registar doentes nesse registo.

O material educacional para doentes e/ou cuidadores a explicar:

- O procedimento de leucaferese
- O processo de tratamento com Provenge

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Criar e manter um registo observacional europeu de indivíduos do sexo masculino com cancro da próstata metastizado resistente à castração para avaliar a sobrevivência global, o risco de AVC isquémico ou enfarte do miocárdio após o tratamento com Provenge e outros riscos, potenciais e identificados (estudo observacional P13-1)	Submissão do protocolo do estudo com o primeiro RPS Dados preliminares submetidos em cada RPS Relatório final do estudo no dia 31 de dezembro de 2018
Disponibilizar dados do registo observacional nos EUA (PROCEED, Estudo P10-3)	Dados preliminares submetidos em cada RPS Relatório final do estudo no dia 30 de setembro de 2016
Submeter os resultados do estudo P-11, um ensaio aleatorizado e em dupla ocultação para avaliar Provenge <i>versus</i> placebo em doentes com cancro da próstata não metastizado com aumento dos valores do PSA após prostatectomia radical	Relatório final do estudo no dia 31 de dezembro de 2020
Realizar o estudo P12-1 para avaliar as características preditivas de um estudo de imagiologia positivo relativamente a metástases à distância em doentes com cancro da próstata resistente à castração. O estudo deverá fornecer um resumo das características iniciais dos doentes, incluindo PSA e tempo de duplicação do PSA, número de doentes que desenvolveram a doença metastizada, terapêuticas subsequentes recebidas após o diagnóstico de doença metastizada e parâmetros de eficácia após as terapêuticas subsequentes, incluindo progressão do PSA, sobrevivência livre de progressão do PSA, tempo até à próxima linha terapêutica e sobrevivência global.	Submissão do protocolo do estudo no prazo de 1 mês após a autorização de introdução no mercado Atualização anual dos resultados do estudo Relatório final do estudo no dia 31 de dezembro de 2019

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE ISOLADO COM POLIURETANO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROVENGE 50 x 10⁶ células CD54⁺/250 ml dispersão para perfusão.

Células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um saco contém células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos ligado à fosfatase ácida prostática), incluindo um mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Lactato de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de cálcio
Ver folheto para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar cuidadosamente e voltar a suspender o conteúdo do saco.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para perfusão intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

Não remover a tampa superior de isolamento e não abrir a embalagem isolada até que ocorra cumulativamente o seguinte:

- Tenha recebido o Certificado a confirmar que o produto foi APROVADO
- O doente chegou ao local e está pronto para receber a perfusão

Não iniciar a perfusão se o prazo de validade do produto tiver expirado, se tiver permanecido mais de 3 horas à temperatura ambiente (25°C), ou se forem visíveis partículas/aglomerados após misturar manualmente com cuidado

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: Data {DD mês AAAA}, VAL. Hora {hh:mm}, Fuso

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o saco no recipiente isolado de modo a manter a temperatura de conservação correta (2°C-8°C) até à perfusão.

Não refrigerar ou congelar o recipiente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UE/1/13/867/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote/Cadeia de identidade { número de lote/cadeia de identidade }
Nome próprio, Inicial do segundo Nome, Apelido (nome do doente)
DN (data de nascimento do doente)

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

Medicamento já não autorizado

INFORMAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO PARA PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

PROVENGE 50 x 10⁶ células CD54⁺/250ml dispersão para perfusão.

Células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um saco contém células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos ligado à fosfatase ácida prostática), incluindo um mínimo de 50 x 10⁶ células CD54⁺ autólogas

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Lactato de sódio
Cloreto de potássio,
Cloreto de cálcio
Ver folheto para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Misturar cuidadosamente e voltar a suspender o conteúdo do saco.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para perfusão intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.
Não iniciar a perfusão se o prazo de validade do produto tiver expirado, se tiver permanecido mais de 3 horas à temperatura ambiente (25°C), ou se forem visíveis partículas/aglomerados após misturar manualmente com cuidado.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.: Data {DD mês AAAA}, VAL. Hora {hh:mm}, Fuso

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o saco no recipiente isolado de modo a manter a temperatura de conservação correta (2°C-8°C) até à perfusão. Não refrigerar ou congelar o recipiente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote/Cadeia de identidade {número de lote, cadeia de identidade}
Nome Próprio, Inicial do segundo nome, Apelido {nome do doente}
DN {data de nascimento do doente}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Provenge 50 x 10⁶ células CD54⁺/250ml dispersão para perfusão.

Células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Provenge e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Provenge
3. Como utilizar Provenge
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Provenge
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Provenge e para que é utilizado

Provenge é utilizado para controlar o seu cancro da próstata. É composto por células imunitárias (parte do sistema natural de defesa do seu corpo) retiradas do seu próprio sangue (também chamadas células imunitárias autólogas). Estas células imunitárias são então misturadas com um antigénio (uma proteína capaz de estimular o seu sistema imunitário) numa fábrica específica. Quando administrado gota-a-gota (perfusão) na sua veia, Provenge atua ensinando as suas células imunitárias a reconhecer e combater as células do cancro da próstata.

Provenge é usado como tratamento do cancro da próstata que se espalhou para o exterior da próstata, mas não para o fígado, pulmões ou cérebro, e já não responde aos medicamentos que baixam os níveis da hormona masculina testosterona em doentes que não são considerados adequados para tratamento com quimioterapia.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Provenge

Não utilize Provenge

Se tem alergia à(s) substância(a) ativa(s) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se tiver algumas das condições abaixo mencionadas, uma vez que será cuidadosamente monitorizado durante e após a sua perfusão:

- Uma infeção que afete todo o seu corpo (por ex., sepsia, caracterizada por temperatura elevada, aumento da frequência cardíaca ou respiratória)
- História de AVC (acidente vascular cerebral)
- Um problema cardíaco, incluindo obstrução dos vasos sanguíneos que possa levar a um ataque cardíaco

- Se for imunocomprometido (a capacidade do seu sistema imunitário para combater infeções está reduzida) ou se estiver a tomar medicamentos imunossuppressores (como os usados para tratar ou prevenir a rejeição de órgãos e determinados medicamentos usados para tratar a artrite reumatoide, a esclerose múltipla, a doença de Crohn e a colite ulcerosa)
- Se estiver submetido a uma dieta com restrição de sódio/potássio ou se tiver a função renal reduzida.

O seu médico poderá decidir que Provenge não é adequado para si devido a uma ou mais das condições acima mencionadas.

No **primeiro dia da perfusão**, Provenge pode causar reações relacionadas com a perfusão, como:

- temperatura elevada, arrepios, dificuldades respiratórias
- sensação de mal-estar ou enjoado (náuseas e vómitos)
- cansaço
- aumento da frequência cardíaca, tensão arterial alta, tensão arterial baixa, desmaio.

Para reduzir estas reações o seu médico poderá sugerir que tome paracetamol e um anti-histamínico cerca de 30 minutos antes do tratamento com Provenge.

Se tiver **reações graves durante a perfusão** o seu médico poderá diminuir a velocidade da perfusão ou interrompê-la. Também poderão ser-lhe administrados outros medicamentos, se necessário. Informe o seu médico ou enfermeiro se não se sentir bem durante a perfusão.

Provenge é fabricado especificamente para si usando o seu próprio sangue e não pode ser utilizado em mais ninguém.

Provenge é submetido a diversos testes antes de ser usado para demonstrar que é estéril. Como tem que ser administrado pouco tempo depois de ter sido fabricado, os resultados finais de esterilidade podem nem sempre estar disponíveis antes de Provenge lhe ser administrado. Se os resultados finais mostrarem que o medicamento não é estéril, o seu médico será notificado e você será cuidadosamente monitorizado relativamente a sinais de infeção e tratado em conformidade.

Quando Provenge não pode ser administrado

Em alguns casos, poderá não poder receber uma perfusão agendada de Provenge. Isto poderá ser devido a uma série de razões, por exemplo, se:

- existir um problema no momento em que as suas células sanguíneas são levadas para fabricar Provenge.
- não houver um número suficiente do tipo certo de células para fabricar o medicamento.
- o produto for contaminado.
- houver um atraso na chegada de Provenge ao centro médico onde o tratamento lhe vai ser administrado.
- forem detetados danos no produto quando o Provenge chega ao centro médico, por exemplo, que o saco que contém o produto está roto ou que as células formaram aglomerados que não se dispersam.

Nestes casos, se o médico decidir que o curso do tratamento deve ser continuado, deverá pedir uma nova recolha de células sanguíneas (leucaferese) e repetir o processo de fabrico (ver informação sobre leucaferese na secção 3). Em estudos clínicos, cerca de um quarto dos doentes necessitaram de mais de 3 procedimentos de leucaferese para receber 3 perfusões de Provenge.

Crianças e adolescentes

Provenge deve ser utilizado apenas em homens adultos. Não deve ser administrado a crianças ou adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Provenge

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Provenge é concebido para estimular o seu sistema imunitário e, conseqüentemente, poderá não ser adequado ser tratado com Provenge se estiver atualmente a receber outros tratamentos que possam afetar a capacidade do seu sistema imunitário responder ao Provenge, como por exemplo, medicamentos imunossupressores como os usados para tratar ou prevenir a rejeição de órgãos e determinados medicamentos usados para tratar a artrite reumatoide, a esclerose múltipla, a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

Se tiver que tomar uma vacina enquanto estiver a receber Provenge, deverá primeiro falar com o seu médico.

Gravidez e amamentação e fertilidade

Provenge destina-se a ser usado apenas em homens. Os efeitos de Provenge na fertilidade masculina ainda não são conhecidos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Poderá sentir-se cansado, fraco, com tonturas ou ter dores de cabeça ou arrepios depois de receber a perfusão de Provenge. Se isto ocorrer, não conduza nem utilize máquinas ou ferramentas até se sentir melhor.

Provenge contém sódio e potássio

Este medicamento contém:

- cerca de 800 mg de sódio por perfusão. A ter em consideração em doentes com condições cardíacas ou doentes submetidos a dieta controlada de sódio.
- cerca de 45 mg de potássio por perfusão. A ter em consideração em doentes com função renal reduzida ou submetidos a uma dieta controlada de potássio.

3. Como utilizar Provenge

Provenge só pode ser administrado por um médico ou enfermeiro que recebeu formação para usar este medicamento. No final deste folheto poderá encontrar informação útil para o médico ou enfermeiro sobre o manuseamento e administração de Provenge.

Como Provenge é feito a partir das suas próprias células sanguíneas, as suas células serão colhidas cerca de 3 dias antes de cada perfusão agendada. Este procedimento irá demorar entre 3 a 4 horas (ver secção em baixo “Passos antes do tratamento com Provenge”). O seu sangue será analisado antes de ser colhido (ver secção “Análises” em baixo).

Passos antes do tratamento com Provenge

1. O primeiro passo no tratamento com Provenge consiste na recolha das suas células sanguíneas para que se possa fabricar a sua perfusão individual de Provenge. Isto envolve um procedimento chamado **leucaferese** que consiste em extrair leucócitos (glóbulos brancos) do seu sangue, normalmente nas veias dos braços. É usada uma máquina para retirar o sangue de um braço, extrair os leucócitos e devolver-lhe o restante sangue, normalmente no outro braço. Este procedimento normalmente demora entre 3 a 4 horas. Terá que ser submetido a este procedimento em pelo menos 3 ocasiões, cerca de 3 dias antes de cada um dos seus tratamentos com a perfusão de Provenge.
2. O segundo passo consiste no envio das células que são colhidas para um local de fabrico especial onde são misturadas com um antigénio para as preparar para a perfusão.

Análises

No dia da colheita das suas células, ou antes, será colhida uma amostra de sangue para que seja realizado um hemograma completo (contagem das células sanguíneas). Esta análise irá determinar se tem células sanguíneas suficientes para permitir que o procedimento de leucaferese seja realizado com segurança. O seu sangue será também testado relativamente a vírus específicos (por exemplo VIH-1, VIH-2, hepatite B e hepatite C). Este teste é um requisito legal e serve para garantir que as suas células sanguíneas podem ser manuseadas de forma segura pelos profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento. Poderá ser necessário realizar hemogramas adicionais durante o seu tratamento em conformidade com as práticas do país ou do centro. Se precisar de mais informação sobre as análises ao seu sangue, por favor fale como o seu médico ou enfermeiro.

Como é que Provenge é administrado e a duração do tratamento

O seu médico poderá sugerir que tome paracetamol e um anti-histamínico cerca de 30 minutos antes do tratamento para reduzir potenciais reações ao Provenge.

O seu tratamento com Provenge ser-lhe-á administrado por um sistema gota-a-gota (perfusão) numa das suas veias (via intravenosa).

Írá receber um total de 3 perfusões de Provenge com um intervalo entre perfusões de cerca de duas semanas.

A primeira perfusão de Provenge será administrada cerca de 3 dias após a colheita das células e irá demorar cerca de 1 hora (ver também secção 2 “Advertências e precauções”). Será monitorizado antes e durante a perfusão. Se a sua perfusão de Provenge tiver que ser interrompida por qualquer razão, o seu médico não poderá reiniciar a perfusão, caso o medicamento tenha estado à temperatura ambiente durante mais de 3 horas.

Assim que a perfusão tiver terminado, será observado e monitorizado durante pelo menos 30 a 60 minutos, após os quais poderá ir para casa.

O seu tratamento irá implicar pelo menos 6 visitas ao local de colheita das células e/ou clínica. Poderá precisar de uma ou mais visitas adicionais para realizar análises ao seu sangue antes do procedimento de leucaferese (dependendo da prática habitual da clínica/instituição onde estiver a fazer o tratamento), ou o seu sangue poderá ser analisado durante as visitas para realização da leucaferese:

Visita 1 – Colheita de células sanguíneas (leucaferese)

Visita 2 – Perfusão de Provenge

Visita 3 – Colheita de células sanguíneas (leucaferese)

Visita 4 – Perfusão de Provenge

Visita 5 – Colheita de células sanguíneas (leucaferese)

Visita 6 – Perfusão de Provenge

O seu médico dar-lhe-á um esquema com as consultas para a colheita de sangue e para a perfusão. Este esquema será adicionado ao Cartão de Alerta do Doente que deverá trazer consigo em todas as consultas.

Tratamento não realizado

É muito importante que seja pontual para as suas consultas. Se faltar a uma consulta e não puder receber a sua perfusão de Provenge, esta já não poderá ser utilizada. O seu médico irá agendar consigo uma nova consulta para a colheita de sangue e a perfusão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis de Provenge

Como todos os medicamentos, Provenge pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais graves encontram-se descritos em seguida:

Efeitos secundários relacionados com a perfusão

Durante a perfusão, ou nas 24 horas após a perfusão, poderá desenvolver sintomas muito frequentes como arrepios, febre, cansaço, sensação de fraqueza, dor de cabeça, sensação de mal-estar (náuseas), enjoado/a (vómitos), dores nos músculos e tonturas. Os sintomas frequentes incluem um episódio de desmaio, descoloração azulada da pele, lábios e/ou unhas devido aos baixos níveis de oxigénio no sangue, pieira, tensão arterial alta ou baixa e dificuldade em respirar.

Informe o seu médico ou enfermeiro se desenvolver algum destes sintomas, uma vez que poderá ser necessário diminuir a velocidade da perfusão ou interrompê-la. Também poderão ser-lhe administrados outros medicamentos, se necessário.

Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários **vários dias após** a perfusão, **contacte um médico imediatamente**:

- Falta de ar, pieira, tonturas, irritação da pele ou febre.

Infeção

Informe o seu médico se após o seu tratamento com Provenge tiver quaisquer sintomas de infeção, por exemplo, febre ou temperatura elevada acima dos 38°C, arrepios, batimento cardíaco acelerado, respiração acelerada, tonturas quando se levanta, confusão ou sensação de mal-estar ou enjoado.

Acidente vascular cerebral (AVC)

Contacte imediatamente o seu médico se tiver perda de visão súbita num olho, dificuldade em falar, dormência e/ou fraqueza que afete um dos lados do seu corpo, uma vez que poderão ser sinais de um AVC.

Ataque cardíaco

Contacte imediatamente o seu médico se tiver dor no peito, dor no braço esquerdo e/ou falta de ar, uma vez que poderão ser sinais de um ataque cardíaco.

Outros efeitos secundários com Provenge incluem:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 doentes):

- dor
- dor nas articulações (artralgia)
- formigueiro, dormência ou sensação anormal (parestesia) em redor dos lábios, na boca ou nos braços e/ou pernas durante o procedimento de leucaferese
- espasmos musculares, dor no peito e tensão arterial baixa durante o procedimento de leucaferese (causadas por um medicamento (citrate) usado para evitar a coagulação do sangue).
- anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos) devido ao procedimento de leucaferese

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes):

- sintomas semelhantes a gripe
- dor abdominal
- tremor
- erupção na pele, incluindo elevação da pele com comichão (urticária) ou comichão
- suor excessivo
- bactérias no sangue (bacteremia)
- diminuição da sensibilidade ao toque (hipoestesia)
- colapso de um dos ossos da coluna (compressão da espinal medula)
- frequência cardíaca acelerada ou irregular
- AVC
- sintomas transitórios de AVC

- sangue na urina
- desconforto na zona do peito
- redução do número de plaquetas no sangue devido ao procedimento de leucaferese

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 doentes):

- infeção grave no sangue (sepsia)
- infeção grave no sangue proveniente de um cateter contaminado (sepsia por cateter)
- infeção proveniente de um cateter contaminado (infeção relacionada com o cateter)
- infeção da pele na região onde o sistema gota-a-gota da perfusão foi introduzido
- ataque cardíaco
- sintomas de ataque cardíaco
- aumento de um tipo de glóbulos brancos chamados eosinófilos
- reação no local de perfusão (uma reação na pele no local onde o sistema gota-a-gota para a perfusão foi introduzido)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá notificar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Provenge

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não usar este medicamento após a data e a hora de validade indicadas no recipiente isolado e no saco de perfusão.

Conservar o saco no recipiente isolado de modo a manter a temperatura de conservação correta (2°C-8°C) até à perfusão. Não refrigerar ou congelar o recipiente.

Após a remoção do recipiente isolado, o produto deve ser imediatamente usado. Se não for usado de imediato, os tempos e condições de conservação não deverão exceder as 3 horas à temperatura ambiente (25°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Como este medicamento será administrado por um médico ou enfermeiro qualificado, eles serão responsáveis pela eliminação correta do produto. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Provenge

As **substâncias ativas** são as células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF (fator estimulador de colónias de macrófagos e granulócitos ligado à fosfatase ácida prostática), incluindo um mínimo de 50×10^6 células CD54⁺ autólogas.

Os **outros componentes** são o cloreto de sódio, o lactato de sódio, o cloreto de potássio e o cloreto de cálcio.

Qual o aspeto de Provenge e conteúdo da embalagem

Provenge é uma dispersão ligeiramente turva de cor creme a rosa e é fornecido num saco de plástico com 3 entradas.

Cada saco de Provenge contém um tratamento individual para perfusão e o recipiente só será aberto quando estiver pronto para receber o tratamento. O seu médico ou enfermeiro irá confirmar que os

seus dados (nome e data de nascimento) correspondem à informação mencionada no recipiente de Provenge.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Informação prática para profissionais de cuidados de saúde sobre manuseamento e administração da dispersão para perfusão Provenge

Provenge deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência no tratamento médico do cancro da próstata e em locais onde a disponibilidade de equipamento de reanimação esteja assegurada.

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar Provenge.

Dose e curso de tratamento

Um saco de Provenge contém células mononucleares autólogas de sangue periférico ativadas com PAP-GM-CSF, incluindo um mínimo de 50×10^6 células CD54⁺ autólogas.

O curso de tratamento recomendado é de 3 doses com intervalos de cerca de 2 semanas. Cada dose de Provenge é precedida de um procedimento padrão de leucaferese cerca de 3 dias antes da data da perfusão agendada. Antes do primeiro procedimento de leucaferese, deverá ser realizado um hemograma completo. Poderão ser realizados hemogramas adicionais de acordo com os requisitos locais.

Instruções de manuseamento

Antes de manusear ou administrar Provenge

- Provenge é enviado diretamente para o centro médico onde a perfusão vai ser administrada. O saco de perfusão é colocado dentro de um recipiente isolado com poliuretano e embalado numa caixa de transporte. O recipiente isolado e as embalagens de gel foram desenhados para manter a o transporte adequado e a temperatura de conservação do Provenge até à perfusão. Não irradiar.
- A caixa de cartão de transporte deverá ser aberta para verificar o produto e as etiquetas específicas do doente, localizadas na parte superior do recipiente isolado. Não retirar o recipiente isolado da caixa de transporte nem abrir a tampa do recipiente isolado até que o doente esteja pronto para a perfusão.
- Provenge é preparado a partir do sangue humano de um doente em particular e não é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis. O material de leucaferese do doente é testado relativamente a agentes infecciosos transmissíveis em conformidade com os requisitos legais locais aplicáveis. No entanto, como Provenge é um produto autólogo, um resultado positivo não impede que o produto seja fabricado. Assim, Provenge poderá apresentar riscos de transmissão de vírus infecciosos (HIV 1 e 2, hepatite B e C) aos profissionais de saúde que manuseiem o produto. Assim, os profissionais de saúde devem tomar precauções adequadas ao manusear o material de leucaferese ou o Provenge.

Preparar a perfusão

- Tome as precauções necessárias para garantir a preparação asséptica da perfusão.

O que deve verificar antes da perfusão

- Deve assegurar que o formulário de Certificado de Libertação Final do Produto contendo os dados de identificação do doente, a data e hora de validade e a classificação do produto (aprovado ou rejeitado para perfusão), foi recebido do titular da autorização de introdução no mercado.
- Deve assegurar que a identidade do doente coincide com a informação única e essencial do doente mencionada no saco Provenge e no formulário de Certificado de Libertação Final do Produto.
- Assim que o doente estiver preparado para perfusão e o formulário Certificado de Libertação Final do Produto APROVADO tiver sido recebido, o saco Provenge deve ser retirado do recipiente isolado e inspecionado relativamente a fugas, danos exteriores, partículas estranhas ou aglomerados/coágulos.
- O conteúdo do saco será ligeiramente turvo, com uma cor creme a rosa. Misturar cuidadosamente e voltar a suspender o conteúdo do saco, verificando se tem aglomerados ou coágulos. Pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente com cuidado.
- Se o saco Provenge apresentar fugas, estiver danificado ou se as partículas/aglomerados permanecerem no saco após misturar manualmente com cuidado, o produto **não deve ser usado**.

Administração

- A perfusão deverá ter início antes da data e hora de validade indicadas no Certificado de Libertação Final do Produto e na etiqueta do saco. **Não iniciar a perfusão se tiver expirado a data de validade de Provenge.**
- Deverá ser usada apenas uma das 2 entradas para medicação e não deverá ser aberta antes da administração de modo a evitar contaminação.
- Provenge é perfundido durante um período de cerca de 60 minutos através de uma agulha de largo calibre adequada para transfusão de glóbulos vermelhos. Este sistema de administração periférico é frequentemente utilizado na prática clínica para a transfusão de componentes sanguíneos. **Não usar um filtro celular para a perfusão.** Deve ser usado todo o volume do saco de perfusão.
- Se a perfusão de Provenge tiver que ser interrompida, não deverá ser retomada se o saco de perfusão tiver permanecido à temperatura ambiente (25°C) durante mais de 3 horas.

Após a perfusão

- Após terminada a perfusão, a etiqueta específica do doente que se encontra no saco de perfusão deverá ser removida e colada no processo do doente.
- Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

IMPORTANTE – Não realizar a perfusão de Provenge se

- Não tiver recebido o formulário de Certificado de Libertação Final do Produto.
- O formulário de Certificado de Libertação Final do Produto indicar REJEITADO.
- Se a data e hora de validade tiverem expirado.
- A informação essencial e única do doente no saco de perfusão não corresponder à do doente agendado.
- A integridade do produto possa ter sido de alguma forma violada (o saco de perfusão está danificado, tem fugas ou permanecem partículas/aglomerados no saco depois de ter misturado manualmente com cuidado).

Prazo de validade e precauções especiais de conservação

Provenge tem um prazo e validade de 18 horas no recipiente isolado que é enviado para as instalações médicas onde a perfusão será administrada. Conservar o saco no recipiente isolado de modo a manter a temperatura de conservação correta (2°C-8°C) até à perfusão. Não refrigerar ou congelar o recipiente.

Após a remoção do recipiente isolado, Provenge deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de conservação e as condições durante o processo não deverão ultrapassar as 3 horas à temperatura ambiente 25°C).

Eliminação:

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.