

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ -celler /250 mL infusionsvätska, dispersion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Autologa perifera mononukleära blodceller, aktiverade med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En påse innehåller autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF (prostatic acid phosphatase-granculocyte macrophage-colony stimulating factor), inklusive minst 50 x 10⁶ autologa CD54⁺ -celler.

Den cellulära sammansättningen och antalet celler per dos av Provenge kan variera i enlighet med patientens leukafes. Förutom antigenpresenterande celler (APC) innehåller den slutliga produkten således T-celler, B-celler, naturliga mördarceller (NK-celler) och andra celler.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller cirka 800 mg natrium och 45 mg kalium per infusion.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

Dispersionen är lätt grumlig, med en krämfärgad till skär kulör.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Provenge är avsett för behandling av asymtomatisk eller mildt symtomatisk, metastaserande, (icke-visceral), kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män för vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Provenge måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av den medicinska behandlingen av prostatacancer och i en miljö där tillgång till utrustning för återupplivning måste vara säkerställd.

Dosering

En dos Provenge innehåller minst 50 x 10⁶ autologa CD54⁺ -celler, aktiverade med PAP-GM-CSF, suspenderade i 250 mL Ringers laktat injektionsvätska, i en förseglad, patientspecifik polyolefinpåse.

Den rekommenderade behandlingsskuren är 3 doser med ungefär 2 veckors intervall. Varje dos Provenge föregås av en standardleukaferes cirka 3 dagar före utsatt infusionsdatum. Före den första leukaferesen bör fullständigt blodstatus (CBC) utföras med värden som är acceptabla för den lokala enheten. Ytterligare blodstatustest kan utföras i enlighet med lokala krav.

Om patienten av någon anledning inte kan få en schemalagd infusion av Provenge, behöver patienten genomgå ytterligare en leukaferes om behandlingsskuren ska fortsättas. Patienterna bör informeras om denna möjlighet innan behandlingen initieras. I kontrollerade kliniska prövningar behövde 25,4 % av patienterna som behandlats med Provenge mer än 3 leukafereser för att få 3 infusioner. Vid erfarenhet av mer än 5 000 behandlade patienter efter marknadsintroduktion är denna incidens cirka 19 % (se avsnitt 4.4). I kontrollerade kliniska prövningar varierade doseringsintervallen mellan 1 och 15 veckor (se avsnitt 5.1).

Premedicinering

Akuta infusionsreaktioner såsom frossa, trötthet, feber, illamående och ledvärk observerades ofta i kliniska studier. För att lindra sådana reaktioner administrerades premedicinering bestående av paracetamol och ett antihistamin före infusion.

För att minimera potentiella akuta infusionsreaktioner som till exempel frossa och/eller feber rekommenderas att patienterna premedicinerades peroralt med paracetamol och ett antihistamin cirka 30 minuter innan administrering av Provenge. Doserna av paracetamol och antihistamin bör vara i enlighet med lokal praxis.

I de fall premedicinering tillämpas bör hänsyn tas till patientens status och eventuella kontraindikationer/interaktioner.

Dosjusteringar

I händelse av en akut infusionsreaktion kan infusionen avbrytas eller göras långsammare, beroende på reaktionens svårighetsgrad. Lämplig medicinsk behandling, som kan innefatta paracetamol, intravenösa H1- och/eller H2-antagonister samt lågdos intravenöst petidin, bör administreras efter behov.

I kontrollerade kliniska prövningar behövde 23,8 % av patienterna som behandlats med Provenge opioider (en singeldos av petidin) på infusionsdagen för infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Om infusionen av Provenge måste avbrytas, bör den inte återupptas om infusionspåsen har förvarats i rumstemperatur (25°C) i mer än 3 timmar (se avsnitt 6.3).

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för den äldre populationen.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Provenge har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen specifik dosrekommendation kan ges för dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hyperkalemi och/eller som står på en kontrollerad kaliumdiet

Provenge har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Kaliuminnehållet per infusion bör tas i beaktande om det administreras till patienter med nedsatt njurfunktion och/eller som står på en kontrollerad kaliumdiet. Hyperkalemi bör korrigeras innan Provenge administreras (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Provenge för den pediatrika populationen för barn och ungdomar i åldern under 18 år när det gäller indikationen asymtomatisk eller mildt symtomatisk,

metastaserande (icke-visceral), kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män för vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerad.

Administreringsätt

Provenge är endast avsett för autolog användning via intravenös infusion.

Provenge ska infunderas intravenöst under en period på cirka 60 minuter. Påsens hela volym ska infunderas. Cellfilter ska inte användas. Vitala tecken bör kontrolleras minst 30 minuter före och 30 minuter efter varje infusion. Patienterna ska observeras under minst 30 minuter efter varje infusion. För patienter med hjärt-kärlsjukdom eller med risk för hjärtischemi, bör läkarna överväga att observera patienterna under minst 60 minuter efter varje infusion med kontroll av vitala tecken 30 minuter och 60 minuter efter infusionen.

Om infusionen av Provenge måste avbrytas, ska den inte återupptas om infusionspåsen har förvarats i rumstemperatur (25°C) i mer än 3 timmar.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Provenge har inte testats för smittosamma infektionssjukdomar och kan följaktligen medföra risk för överföring av infektionssjukdomar till hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar läkemedlet. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas vid hantering av Provenge (se avsnitt 4.4).

Det måste säkerställas att blanketten GODKÄND Final Product Disposition Notification har mottagits från innehavaren av godkännande för försäljning och att produkten inte har gått ut (se avsnitt 6.6).

Före infusion måste det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med den nödvändiga och unika patientinformationen på Provenge-påsen och på blanketten Final Product Disposition Notification.

Påsen ska tas fram ur den isolerade polyuretanbehållaren och inspekteras med avseende på läckor, yttre skada, främmande partiklar eller klumpar.

Innehållet i påsen är lätt grumligt, med en krämfärgad till skär kulör. Blanda innehållet i påsen försiktigt, resuspendera det och inspektera med avseende på partiklar eller klumpar. Små klumpar cellulärt material bör upplösas genom försiktig manuell blandning.

Administrera inte om påsen läcker under hanteringen eller om det finns partiklar eller klumpar kvar i påsen.

Fullständiga anvisningar om beredning och hantering av Provenge finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Provenge är uteslutande avsett för autolog användning och ska under inga omständigheter administreras till andra patienter. Före infusion måste det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med den nödvändiga och unika patientinformationen på Provenge-påsen och på blanketten Final Product Disposition Notification (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Akuta infusionsreaktioner

Akuta infusionsreaktioner har observerats hos patienter som behandlats med Provenge. Akuta infusionsreaktioner (rapporterade inom 1 dag efter infusionen) inkluderade, men var inte begränsade till, feber, frossa, andningssvårigheter (dyspné, hypoxi och bronkialspasm), illamående, kräkningar, trötthet, hypertoni och takykardi. I händelse av en akut infusionsreaktion kan infusionshastigheten

minskas, eller infusionen stoppas, beroende på reaktionens svårighetsgrad. Lämplig medicinsk behandling bör administreras efter behov.

I kontrollerade kliniska prövningar behövde 23,8 % av patienterna som behandlats med Provenge opioider (en singeldos av petidin) på infusionsdagen för infusionsreaktioner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Patienter med hjärt- eller lungproblem bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.8).

Infektion

Patienter med positiva serologitester för humant immunbristvirus (HIV) 1 och 2, humant T-cell lymfotrop virus (HTLV)-1 och hepatit B och C uteslöts från kontrollerade kliniska prövningar. Inga data finns tillgängliga för dessa patienter.

Provenge bör uppskjutas för patienter med aktiv systemisk infektion tills de tillfrisknat. Allvarliga infektioner inklusive sepsis har observerats hos patienter som behandlats med Provenge. Några allvarliga infektioner och sepsis var förknippade med användningen av centrala venkatetrar (CVK). För att minska risken för kateterrelaterade infektioner bör CVK endast övervägas för patienter med sämre perifer venaccess. Dessa patienter bör övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på infektion.

Emboliska och trombotiska händelser

Provenge bör användas med försiktighet för patienter som tidigare haft emboliska och trombotiska sjukdomar.

Cerebrovaskulär sjukdom

I kontrollerade kliniska prövningar observerades cerebrovaskulära händelser (hemorragisk och ischemisk stroke) hos 3,5 % av patienterna i Provenge-gruppen jämfört med 2,6 % av patienterna i kontrollgruppen. Den kliniska betydelsen är osäker.

Hjärt-kärlsjukdomar

I kontrollerade kliniska prövningar observerades myokardinfarkt hos 0,8 % av patienterna i Provenge-gruppen jämfört med 0,3 % av patienterna i kontrollgruppen. Den kliniska betydelsen är osäker.

Immunkomprometterade patienter

Provenge bör användas med försiktighet för immunkomprometterade patienter i allmänhet inklusive patienter med systemisk immunsuppressiv behandling efter noggrant övervägande av potentiell risk/nytta på individuell basis. Inga data är tillgängliga för dessa patienter.

Mikrobiologisk testning

Provenge är frisläppt för infusion baserat på mikrobiella resultat och sterilitetsresultat från flera tester: bestämning av mikrobiell kontaminering med Gramfärgning, endotoxinhalt och *in-process* sterilitet med en 2-dagars inkubation för att bestämma frånvaron av mikrobiell tillväxt. De slutgiltiga (7-dagars inkubation) sterilitetstestresultaten kommer inte att vara tillgängliga vid tiden för infusionen. Om sterilitetsresultaten blir positiva för mikrobiell kontaminering efter att Provenge har godkänts för infusion kommer innehavaren av godkännande för försäljning att meddela behandlande läkare och eventuellt begära ytterligare information från läkaren för att fastställa källan till kontamineringen. Läkaren bör övervaka och/eller behandla patienten på lämpligt sätt.

Handläggning av försiktighetsåtgärder för kontroll av infektionssjukdom

Provenge är tillverkat av mänskligt blod från den specifika patienten och är inte testat för överförbara smittämnen. Material från patientens leukaferes testas med avseende på överförbara smittämnen i linje med tillämpliga krav från medlemsländer. Då Provenge är en autolog produkt, utesluter emellertid inte ett positivt test framställning av produkten. Därför kan eventuellt material från patientens leukaferes och Provenge medföra risk för överföring av smittsamma virus (HIV 1 och 2, hepatit B och C) till hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar produkten. Följaktligen bör hälso- och sjukvårdspersonal iaktta lämpliga försiktighetsåtgärder vid hantering av leukaferesmaterial eller Provenge.

Det finns också en liten möjlighet/risk att överföra smittsamma virus till en patient om denne inte är den avsedda mottagaren av produkten. Därför är det viktigt att rutinerna för handläggning och administrering av produkten följs noggrant (se avsnitt 6.6). Det rekommenderas starkt att, den patientspecifika etiketten på infusionspåsen, som innehåller patientens namn, produktnamn och identitetskedjan (COI) för produktens lotnummer, omedelbart efter varje infusion av Provenge avlägsnas och fästs på patientens journal för att bibehålla en länk mellan patienten och produktens lot.

Fall då Provenge inte kan infunderas

I vissa fall kan det vara omöjligt för patienten att ta emot en schemalagd infusion av Provenge. Detta kan bero på att kriterierna för frisläppning inte uppfyllts under framställandet, att utgångsdatum överskridits eller att patienten inte är i stånd att passa den schemalagda infusionstiden. I sådana fall behöver patienten genomgå ytterligare en leukaferes om behandlingen ska fortsättas. Det rekommenderas att intervallet mellan leukafereser inte bör vara mindre än 2 veckor. I kontrollerade kliniska prövningar behövde 25,4 % av patienterna som behandlats med Provenge mer än 3 leukafereser för att få 3 infusioner. Vid erfarenhet av mer än 5 000 behandlade patienter efter marknadsintroduktion är denna incidens cirka 19 % (se avsnitt 4.2).

Immunisering

Riskerna och nyttan med att vaccinera patienter medan behandling med Provenge pågår har inte studerats. Därför bör vaccinationer med levande försvagade eller inaktiverade vacciner under pågående behandling med Provenge nogga övervägas.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som har för avsikt att förskriva Provenge måste studera utbildningsmaterialet och underteckna verifieringsformuläret. Läkarna måste förse patienten med utbildningsmaterialet liksom med bipacksedeln och patientinformationskortet.

Natrium- och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller cirka 800 mg natrium per infusion, vilket bör tas i beaktande av patienter som står på en kontrollerad natriumdiet. Produkten innehåller också cirka 45 mg kalium per infusion, vilket bör tas i beaktande av patienter med nedsatt njurfunktion eller patienter som står på en kontrollerad kaliumdiet.

Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hyperkalemi

Innehållet av natrium och kalium per infusion bör tas i beaktande om läkemedlet ska administreras till patienter med hjärt-kärlsjukdomar och/eller nedsatt. Hyperkalemi bör korrigeras innan Provenge administreras (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier med Provenge har utförts.

Provenge är avsett att stimulera immunsystemet. Immunkomprometterade patienter och patienter med systemisk immunsuppressiv behandling uteslöts från kontrollerade kliniska prövningar. Samtidig användning av immunsuppressiva medel (såsom systemiska kortikosteroider) kan eventuellt ändra dess verkan och/eller säkerhet. Samtidig användning av immunsuppressiva medel (såsom systemiska kortikosteroider) bör därför undvikas under behandling med Provenge. Patienterna bör utvärderas noggrant för att avgöra om det är medicinskt lämpligt att upphöra med immunsuppressiva medel före behandling med Provenge (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Provenge är inte avsett för kvinnor.

Amning

Provenge är inte avsett för kvinnor.

Fertilitet

Effekten på manlig fertilitet är okänd.

Konventionella studier avseende reproduktions- och utvecklingstoxicitet anses inte relevanta med hänsyn till denna autologa cellterapiprodukts egenskaper och avsedda kliniska användning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Provenge har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, då det kan orsaka trötthet, yrsel, synkope, frossa och huvudvärk. Patienterna bör rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner av dessa symtom efter sin infusion.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen av Provenge är baserad på data från 601 patienter med prostatacancer i fyra randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar (3 studier av metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och 1 studie av androgenberoende prostatacancer) och uppföljning efter marknadsintroduktion.

Allvarliga biverkningar är bl.a. akuta infusionsreaktioner, katetersepsis, stafylokockbakteriemi, myokardinfarkt och cerebrovaskulära händelser.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är frossa, trötthet, feber, illamående, artralgi, huvudvärk och kräkningar.

I den pivotala, randomiserade, kontrollerade studien (D9902B, IMPACT, se avsnitt 5.1) avbröts behandlingen med Provenge för 1,5 % av patienterna på grund av biverkningar. Några patienter utvecklade infektion, inklusive sepsis. Infektioner på grund av kontaminerad produkt inträffade också hos några patienter. Ett litet antal av dessa patienter avbröt behandlingen som en följd av detta.

Tabell över biverkningar

Följande förteckning över biverkningar baseras på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion. Biverkningarna är rangordnade efter organsystem och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar från kliniska studier och rapporter efter marknadsintroduktion

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Vanliga	Bakteriemi
	Mindre vanliga	Katetersepsis Kateterrelaterad infektion Infektion runt katetern Sepsis
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi*
	Vanliga	Trombocytopeni*
	Mindre vanliga	Eosinofili
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Yrsel Parestesier* Oral parestesi* Huvudvärk
	Vanliga	Cerebrovaskulär händelse Transitorisk ischemisk attack Tremor Hypestesi Ryggmärgskompression Synkope
	Mindre vanliga	Hjärninfarkt
Hjärtat	Vanliga	Förmaksflimmer
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt Myokardischemi
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hypoxi Väsljud Dyspné
	Mindre vanliga	Bronkialspasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar Illamående
	Vanliga	Buksmäta
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag Hyperhidros Pruritus Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer*
Njurar och urinvägar	Vanliga	Hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Frossa Trötthet Pyrexia Smärta Asteni
	Vanliga	Influensaliknande sjukdom Bröstbesvär
	Mindre vanliga	Reaktion vid infusionsstället
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Citrattoxicitet*

* Huvudsakligen förknippat med leukaferesproceduren

Beskrivning av vissa biverkningar

Akuta infusionsreaktioner

I kontrollerade kliniska prövningar utvecklade 71,2 % av patienterna i Provenge-gruppen en akut infusionsreaktion. De vanligaste reaktionerna (≥ 20 %) var frossa, feber och fatigue. Hos 95,1 % av de patienter som rapporterade akuta infusionsreaktioner var händelserna lindriga eller måttliga. Feber och frossa försvann i allmänhet inom 2 dagar (71,9 % respektive 89,0 %).

I kontrollerade kliniska prövningar rapporterades allvarliga (grad 3) akuta infusionsreaktioner hos 3,5 % av patienterna i Provenge-gruppen. Reaktionerna var bl.a. frossa, feber, trötthet, asteni, dyspné, hypoxi, bronkialspasm, yrsel, huvudvärk, hypertoni, muskelsmärta, illamående och kräkningar. Förekomsten av allvarliga reaktioner var högre efter den andra infusionen (2,1 % mot 0,8 % efter den första infusionen), och sjönk till 1,3 % efter den tredje infusionen. Några (1,2 %) patienter i Provenge-gruppen blev inlagda på sjukhus inom 1 dag efter infusionen för handläggning av akuta infusionsreaktioner. Inga infusionsreaktioner av grad 4 eller 5 rapporterades hos patienter i Provenge-gruppen.

I kontrollerade kliniska prövningar behövde 23,8 % av patienterna i Provenge-gruppen opioider (en singeldos av petidin) på infusionsdagen för infusionsreaktioner jämfört med 2,4 % av patienterna i kontrollgruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Efter marknadsintroduktionen har allvarliga akuta infusionsreaktioner som bl.a. involverar hypotoni och synkope rapporterats. Några har lett till sjukhusvistelse.

Patienterna bör informeras om att sena reaktioner eventuellt kan förekomma, och de bör instrueras att kontakta sin läkare om symtom som dyspné, bronkialspasm, yrsel, hudutslag eller feber uppkommer.

Infektion

I kontrollerade kliniska prövningar inträffade infektion hos 27,5 % av deltagarna i Provenge-gruppen och 27,7 % av deltagarna i kontrollgruppen. Allvarliga infektioner inträffade hos 4,7 % av deltagarna i Provenge-gruppen och 4,0 % av deltagarna i kontrollgruppen. De vanligaste allvarliga infektionerna i Provenge-gruppen var katetersepsis (0,7 %), stafylokockbakteriemi (0,7 %), sepsis (0,7 %), stafylokocksepsis (0,5 %), och lunginflammation (0,5 %).

Rapporter om allvarlig infektion har mottagits vid uppföljning efter marknadsintroduktion, bl.a. apparatrelaterad infektion, apparatrelaterad sepsis, lunginflammation, sepsis, bakteriemi och urinvägsinfektion.

Biverkningar associerade med leukaferes

Varje dos Provenge kräver en standardleukaferes ungefär 3 dagar före infusionen. Citrat är i allmänhet den antikoagulans som föredras under leukaferesen och som kan medföra hypokalcemi. De vanligaste biverkningarna som rapporterades ≤ 1 dag efter en leukaferesprocedur i kontrollerade kliniska prövningar var bl.a. citrattoxicitet (14,6 %), oral parestesi (12,0 %), och parestesi (11,1 %). Ytterligare biverkningar som var vanliga ≤ 1 dag efter en leukaferes i kontrollerade kliniska prövningar var bl.a. trötthet (5,5 %), muskelspasm (4,0 %), frossa (3,0 %), yrsel (2,8 %) och anemi (2,8 %). Dessutom har det funnits uppgifter om trombocytopeni i spontan rapportering efter marknadsintroduktionen som temporärt förknippats med leukaferesen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Varje infusion av Provenge innehåller det maximala antal celler som kan framställas från en enskild leukaferes. Antalet celler i Provenge överstiger inte antalet celler från leukaferesen. Det finns inga kända fall av överdosering varken från en enskild infusion eller från en hel behandlingskur med Provenge.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, övriga immunstimulerande medel, ATC-kod: L03AX17.

Verkningsmekanism

Provenge är en autolog, cellulär immunterapi, utformad för att inducera ett immunsvaret som är målinriktat mot sur prostatafosfat (PAP), ett antigen som uttrycks i de flesta prostatacancer. Perifera mononukleära blodceller, som samlats in från patienterna, odlas med PAP-GM-CSF, ett fusionsprotein bestående av PAP, sammankopplat med granulocyt-makrofag koloni-stimulerande faktor (GM-CSF), en immuncellsaktivator. Under *ex vivo*-odling med PAP-GM-CSF, tar aktiverade APC (antigenpresenterande celler) upp och processar det rekombinanta målantigenet till peptider som sedan presenteras för T-celler. Produktkaraktärisering visar att PAP- och PAP-GM-CSF-fusionsprotein-specifika T-celler genereras under behandlingen och detekteras i patienternas perifera blod efter behandling med Provenge.

Farmakodynamisk effekt

Som en del av frisläppandet av en tillverkningsbatch bedöms varje produkt med avseende på aktivering av antigenpresenterande celler (APC) i kraft av ökat uttryck av CD54 på ytan efter odling med PAP-GM-CSF. CD54 är en adhesions- och samstimulerande molekyl som är essentiell vid bildandet av den immunologiska synapsen mellan en APC och en T-cell. Graden av uppreglering av CD54 korrelerar med den totala överlevnaden i de randomiserade, kontrollerade, kliniska prövningar som utförts med Provenge vid metastaserande kastrationsresistent prostatacancer. I den kliniska studien D9902B (IMPACT) utvärderades 237 av de 512 randomiserade patienterna med avseende på utvecklingen av humoral eller cellulär immunsvaret (T-cellsproliferation och gamma-interferon [γ IFN] ELISPOT) mot målantigen vid baslinjen och vecka 6, 14 och 26. Antikroppssvar (IgM och IgG) mot både PAP-GM-CSF och PAP-antigen observerades i Provenge-gruppen genom uppföljningsperioden. T-cellsproliferativa och γ IFN ELISPOT-svar mot PAP och PAP-GM-CSF observerades i celler som samlats in från patienternas perifera blod genom uppföljningsperioden i gruppen som behandlades med Provenge men inte i kontrollerna. Det fanns en korrelation mellan cellulära svar eller antikroppssvar mot PAP eller PAP-GM-CSF i Provenge-gruppen och förbättrad överlevnad. Neutraliserande antikroppssvar mot GM-CSF var övergående.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för Provenge hos patienter med asymtomatisk eller mildt symtomatisk, metastaserande, kastrationsresistent prostatacancer studerades i tre liknande, randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade, multicenter fas III-prövningar: D9902B (IMPACT), D9901, och D9902A. För de patienter som rekryterades till dessa prövningar hade behandlingar med kirurgisk eller medicinsk kastrering misslyckats (t.ex. luteiniserande hormone-releasing hormone [LHRH]-agonist eller gonadotropin-releasing hormone [GnRh]-antagonist), och de hade metastaserande sjukdom i mjukvävnad och/eller benvävnad. Patienterna behövde inte opioida analgetika för smärtbehandling, och majoriteten hade inte tidigare fått kemoterapi.

Efter randomiseringen genomgick patienter från båda behandlingsgrupperna en serie om 3 leukafereser (med cirka 2 veckors intervall, från 1 till 15 veckor). Varje leukaferes följdes cirka 3 dagar senare av infusion av Provenge eller kontroll. Kontrollen var icke-aktiverade, autologa, perifera, mononukleära celler. Efter sjukdomsprogression behandlades patienterna efter läkarens gottfinnande med andra anticancerinterventioner. Patienterna i kontrollgruppen kunde delta i ett öppet protokoll och få en autolog cellulär försöksterapi, framställd från celler som kryokonservats när kontrollprodukten bereddes.

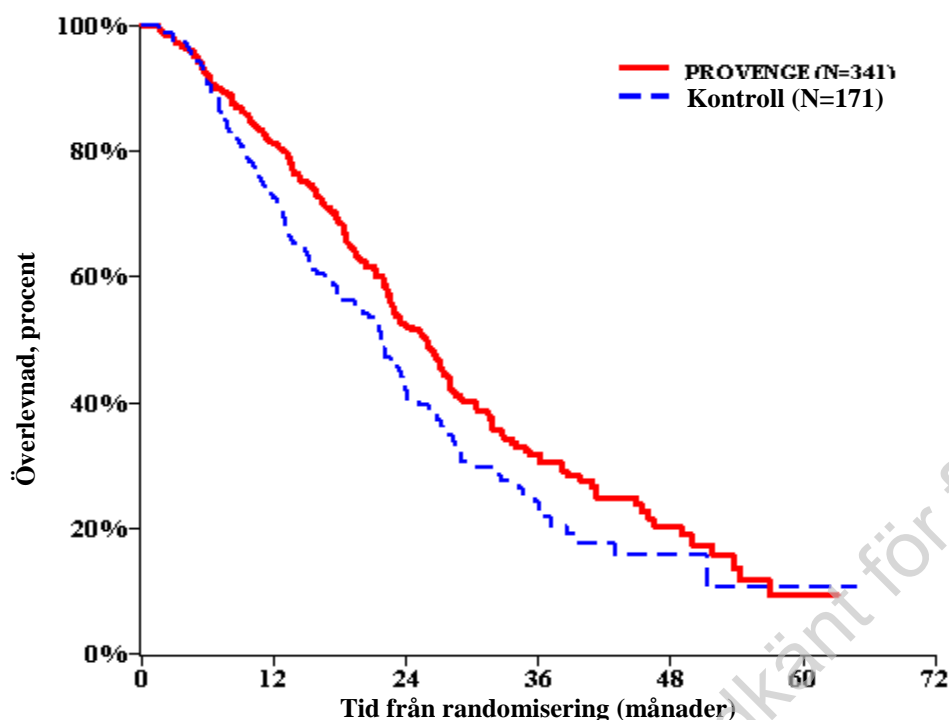
IMPACT-studien

IMPACT-studien var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, multicenterprövning med patienter med asymtomatisk eller mildt symtomatisk metastaserande kastrationsresistent prostatacancer. Lämpliga patienter hade metastaserande sjukdom i mjukvävnad och/eller benvävnad med aktuellt eller historiskt belegg för sjukdomsprogression åtföljande kirurgisk eller medicinsk kastrering, som bestyrkts av progression av prostataspecifikt antigen i serum (PSA) och/eller ben- eller mjukvävnadssjukdom, samt en prestationsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1. Exklusionskriterier var bl.a. visceral (lever-, lung-, eller hjärn-) metastaser, maligna pleurala utgjutningar eller malign ascites, patologiska rörbensfrakturer, imminenta patologiska rörbensfrakturer (kortikal erosion på radiografi >50 %), ryggmärgskompression, måttlig till svår prostatacancerrelaterad smärta och användning av narkotika för cancerrelaterad smärta samt behandling med kemoterapi inom 3 månader före randomisering. Primär endpoint var total överlevnad. Sekundära endpoints var bl.a. tid till objektiv sjukdomsprogression, tid till klinisk progression och tid till fördubbling av PSA (PSADT).

Totalt 512 patienter randomiserades enligt ratio 2:1 för att få Provenge (n=341) eller kontroll (n=171). Medianålder var 71, 90 % av patienterna var kaukasier, och alla hade en förväntad återstående livslängd på minst 6 månader. Trettiofem procent av patienterna hade genomgått radikal prostatektomi, 54 % hade fått lokal radioterapi, och 82 % hade fått kombinerad androgenblockad. Alla patienter hade vid baslinjen testosteronnivåer < 50 ng/mL. Fyrtioåtta procent av patienterna fick bisfosfonater och 18% hade tidigare fått kemoterapi, bl.a. docetaxel. Åttiofem procent av patienterna hade ECOG funktionsstatus 0; 75 % hade en Gleason-summa på ≤ 7 ; 44 % hade skelett- och mjukvävnadssjukdom; 48% hade endast skelettsjukdom; 7 % hade endast mjukvävnadssjukdom; och 43 % hade mer än tio skelettmetastaser.

En statistiskt signifikant förbättring av total överlevnad sågs hos patienter som behandlats med Provenge, med 22,5 % minskning av risken för död jämfört med kontroll (se tabell 2 och figur 1). Av patienterna i kontrollarmen övergick 64 % till att få en autolog cellulär försöksimmunoterapi framställd från celler som kryokonserverats då kontrollen framställdes; patienterna randomiserades inte till efterföljande autolog cellulär immunoterapi.

Figur 1 Kaplan-Meier totalöverlevnadskurva, IMPACT-studien



En retrospektiv undergruppsanalys tyder på en större effekt av behandling med Provenge för patienter med ett baslinje-PSA < 22,1 ng/mL [HR= 0,521 (95 % KI: 0,309, 0,879)]. Intermediära resultat observerades för patienter med PSA > 22,1 till 50,1 ng/mL [HR=0,685 (95 % KI: 0,431, 1,088)] vid baslinjen och patienter med PSA > 50,1 till 134,1 ng/mL [HR=0,819 (95% KI: 0,532, 1,262)] vid baslinjen. En mindre behandlingseffekt observerades för patienter med PSA > 134,1 ng/mL [HR=0,853 (95 % KI: 0,554, 1,315)] vid baslinjen.

Analyser av tid till objektiv sjukdomsprogression, tid till klinisk progression eller tid till fördubbling av PSA (PSADT) uppnådde inte statistisk signifikans.

Stödjande studier

Studie D9901 var en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad, multicenterprövning med patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer utan cancerrelaterad smärta. Primär endpoint var tid till sjukdomsprogression, som inte uppnådde statistisk signifikans. Total överlevnad var inte en endpoint i studien men en förspecificerad analys. Patienter som behandlats med Provenge hade en statistiskt signifikant överlevnadsfördel jämfört med kontroll.

En tredje studie, D9902A, med liknande design som studie D9901, avslutades innan fullbordandet av planerad utökning baserad på tid till sjukdomsprogression-resultat i studie D9901. Primär endpoint var tid till sjukdomsprogression och sekundär endpoint var total överlevnad. Ingentera endpoint uppnådde statistisk signifikans.

Sammanfattning av studieresultat

Tabell 2 presenterar resultaten för total överlevnad observerade i IMPACT, studie D9901 och studie D9902A.

Tabell 2 Sammanfattning av total överlevnad (alla patienter *as randomized*)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontroll (N=171)	Provenge (N=82)	Kontroll (N=45)	Provenge (N=65)	Kontroll (N=33)
Total överlevnad						
Median, månader (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)
Hazard ratio (95 % KI)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
p-värde	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36-månaders- överlevnad (%)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21 %

^a Hazard-ratio och p-värde baserat på Cox Model justerat för PSA (ln) och LDH (ln) och stratifierat efter bisfosfonatanvändning, antal skelettmetastaser och primär Gleason-grad.

^b Hazard-ratio baserat på ojusterad Cox Model.

^c p-värde baserat på ett log-rank test.

Förkortningar: KI = konfidensintervall.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Provenge, för alla grupper av den pediatrika populationen för prostatacancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Provenge är en autolog, cellulär terapi. Provengens art gör att gängse studier avseende farmakokinetik, absorption, distribution, metabolism och elimination inte är tillämpliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxikologi, karcinogenicitet, mutagenicitet och reproduktionseffekter har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumlaktat
Kaliumklorid
Kalciumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

I den isolerade behållaren

18 timmar.

Efter uttagning ur den isolerade behållaren

Läkemedlet bör användas omedelbart. Om det inte används omedelbart bör förvaringstid och förhållanden inte överskrida 3 timmar i rumstemperatur (25°C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara påsen i den isolerade behållaren för att hålla rätt förvaringstemperatur (2°C–8°C) fram till infusionen.

Förvara behållaren i skydd mot kyla. Behållaren får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll i behållaren och utrustning för användning, administrering eller implantation

250 mL dispersion i en påse (luftgenomsläpplig polyolefin-trilaminat med 3 provportar (2 spikeportar och 1 port med förseglad slang)).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Provenge är uteslutande avsett för autolog användning. Patientens identitet måste överensstämma med den nödvändiga och unika patientinformationen på infusionspåsen och blanketten Final Product Disposition Notification före infusionen.

Provenge är inte testat avseende överförbara smittämnen. Patientens leukaferes-material är testat avseende överförbara smittämnen i linje med tillämpbara krav från medlemsstater. Då det emellertid gäller en autolog produkt, utesluter inte ett positivt test framställandet av produkten. Därför kan eventuellt patientens leukaferesmaterial och Provenge medföra risk att överföra smittsamma sjukdomar till hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar produkten. Följaktligen bör hälso- och sjukvårdspersonal iaktta lämplig försiktighet när man hanterar leukaferesmaterial eller Provenge (se avsnitt 4.4).

Instruktioner för hantering

Före hantering eller administrering av Provenge

- Provenge transporteras direkt till den medicinska enhet där infusionen ska administreras. Infusionspåsen är placerad inuti en isolerad polyuretanbehållare och packad i en transportlåda. Den isolerade behållaren och gelförpackningarna inuti är utformade för att bibehålla lämplig transport- och förvaringstemperatur för Provenge till infusionen. Bestrålas ej.
- Den yttre transportlådan bör öppnas för att verifiera de produkt- och patientspecifika etiketterna som sitter ovanpå den isolerade behållaren. Flytta inte denna isolerade behållare från transportlådan och öppna inte locket på behållaren förrän patienten är redo för infusion.

Förberedelse av infusionen

Var noga med att säkerställa aseptisk hantering när infusionen förbereds.

Att kontrollera före infusionen

- Det måste säkerställas att blanketten Final Product Disposition Notification som innehåller patientens identitetsuppgifter, utgångsdatum och tid samt dispositionsstatus (godkänd eller ej godkänd för infusion), har erhållits från innehavaren av försäljningstillstånd.
- Det måste säkerställas att patientens identitet överensstämmer med den nödvändiga och unika patientinformationen på Provenge-påsen och på blanketten Final Product Disposition.
- När patienten väl är beredd för infusion och den GODKÄNDA blanketten Final Product Disposition Notification har erhållits, ska Provenge-påsen tas ut från den isolerade behållaren och inspekteras avseende läckage, yttre skada, främmande partiklar och klumpar.
- Innehållet i påsen kan vara lätt grumligt, med en krämfärgad till skär kulör. Blanda försiktigt och resuspendera innehållet i påsen samt inspektera avseende klumpar och partiklar. Små klumpar av cellulärt material bör upplösas med försiktig manuell blandning.

- Om Provenge-påsen läcker, är skadad, eller om det finns partiklar eller klumpar kvar i påsen efter försiktig manuell blandning, **får produkten inte användas.**

Administrering

- Infusionen måste starta före utgångsdatum och -tid som anges på blanketten Final Product Disposition Notification och på påsetiketten. **Påbörja inte infusion av utgånget Provenge.**
- Endast en av de 2 spike-portarna bör användas, och den bör inte öppnas före administreringen för att undvika kontaminering.
- Provenge infunderas under en period om cirka 60 minuter genom en grov kanyl lämplig för transfusion av röda blodkroppar. Detta perifera tillförselsystem används vanligtvis i klinisk praxis för transfusion av blodkomponenter. **Använd inte cellfilter för infusionen.** Infusionspåsens hela volym ska användas.
- Om infusionen av Provenge måste avbrytas, ska den inte återupptas om infusionspåsen har förvarats i rumstemperatur (25°C) i mer än 3 timmar.

Efter infusionen

- Så snart infusionen är klar bör den patientspecifika etiketten på infusionspåsen tas bort och fästas på patientens journal.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
United Kingdom

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/867/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
The Netherlands

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
The Netherlands

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom sex månader efter godkännandet. Sedan ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Provenge i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och form. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om eventuella krav på förhandsgranskning av afaresenheter och utbildningskurser för hälso- och sjukvårdspersonal i användningen av Provenge.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller använda Provenge förses med följande dokument:

1. Produktresumé
2. Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal
3. Kontrollistor för Provengebehandling
4. Blanketter för skötsel av afereskateter
5. Utbildningsmaterial för patienter
6. Patientinformationskort för registrering av schemalagda datum för leukaferes och infusion

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudelement:

- Formulär om fullgjord utbildning som överenskommit med den nationella läkemedelsmyndigheten
 - Uttagning av patienter för behandling med Provenge
 - Specifika handlägnings- och administrationskrav för Provenge
 - Krav för identitetskedja
 - Behovet att förse patienterna med utbildningsmaterial och förklara användningen av patientinformationskortet
 - Existensen av EU:s register för patienter som behandlats för metastaserande kastrationsresistent prostatacancer och hur man för in patienter i det
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning>**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Att upprätta och driva ett EU-baserat observationsregister över män med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för att utvärdera total överlevnad, risken för ischemisk stroke eller myokardinfarkt efter behandling med Provenge samt övriga identifierade och potentiella risker (observationsstudie P13-1)	Inlämning av studieprotokoll med första PSUR (periodisk säkerhetsrapport) Interimdata inlämnade i varje PSUR Slutlig studierapport senast 31 december 2018
Att tillhandahålla data från det USA-baserade observationsregistret (PROCEED, Study P10-3)	Interimdata inlämnade i varje PSUR Slutlig studierapport senast 30 september 2016
Att lämna in resultaten från studie P-11, en randomiserad, dubbelblind prövning som utvärderar Provenge versus placebo för patienter med icke-metastaserande prostatacancer som upplever höjning av PSA efter radikal prostatektomi	Slutlig studierapport senast 31 december 2020
Att utföra studie P12-1 för att utvärdera egenskaper som förutsäger en positiv bildåtergivningsstudie över avlägsna metastaser hos patienter med kastrationsresistent prostatacancer. Studien bör tillhandahålla en sammanfattning av patientegenskaper vid baseline inklusive PSA och	Inlämning av studieprotokoll inom 1 månad efter godkännandet Uppdaterat studieresultat årligen Slutlig studierapport senast 31 december 2019

dubblingstiden för PSA, antalet patienter som utvecklar metastaserande sjukdom, behandlingar som ges efter diagnosen metastaserande sjukdom samt effektivitetsparametrar efter efterföljande behandlingar, inklusive PSA-progression, PSA-progressionsfri överlevnad, tid till nästa linjebehandling samt total överlevnad.	
---	--

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ISOLERAD POLYURETANBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ -celler/250 mL infusionsvätska dispersion.

Autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En påse innehåller autologa perifera mononukleära blodceller, aktiverade med PAP-GM-CSF (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor), inklusive minst 50 x 10⁶ autologa CD54⁺ -celler.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid

Natriumlaktat

Kaliumklorid

Kalciumklorid.

För ytterligare information, se bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Blanda försiktigt och resuspendera innehållet i påsen.

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös infusion

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

Avlägsna inte det isolerade locket och öppna inte den isolerade lådan förrän bådadera av följande har inträffat:

- Dispositionsblanketten som verifierar att produkten har GODKÄNTS har erhållits
- Patienten har anlänt till platsen och är redo för infusion

Påbörja inte infusion efter utgångsdatum, efter 3 timmar i rumstemperatur (25°C), eller om partiklar/klumpar är synliga trots försiktig manuell blandning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {DD månad YYYY}, Utg.tid {hh:mm}, Tidszon

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara påsen i den isolerade behållaren för att hålla rätt förvaringstemperatur (2°C–8°C) till infusionen.

Förvara behållaren i skydd mot kyla. Behållaren får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/867/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot/COI {lot-nummer/*chain of identity* identitetskedja}
Förnamn, mellannamnsinitial, efternamn {patientens namn}
DOB {patientens födelsedatum}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ -celler/250 mL infusionsvätska dispersion.

Autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En påse innehåller autologa perifera mononukleära blodceller, aktiverade med PAP-GM-CSF (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor), inklusive minst 50 x 10⁶ autologa CD54⁺ -celler.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid

Natriumlaktat

Kaliumklorid

Kalciumklorid.

För ytterligare information, se bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Blanda försiktigt och resuspendera innehållet i påsen.

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös infusion.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

Påbörja inte infusion efter utgångsdatum, efter 3 timmar i rumstemperatur (25°C), eller om partiklar/klumpar är synliga trots försiktig manuell blandning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {DD månad YYYY}, Utg.tid {hh:mm}, Tidszon

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara påsen i den isolerade behållaren för att hålla rätt förvaringstemperatur (2°C–8°C) till infusionen.

Skydda behållaren mot kyla. Behållaren får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot/COI {lot-nummer/*chain of identity* identitetskedja}
Förnamn, mellannamnsinitial, efternamn {patientnamn}
DOB {patientens födelsedatum}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ -celler/250 mL infusionsvätska dispersion

Autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF
(Sipuleucel-T)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Provenge är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Provenge
3. Hur du får Provenge
4. Eventuella biverkningar av Provenge
5. Hur Provenge ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Provenge är och vad det används för

Provenge används för att kontrollera din prostatacancer. Det består av immunceller (en del av din kropps naturliga försvarssystem) tagna från ditt eget blod. Dessa immunceller har sedan blandats med ett antigen (ett protein som kan stimulera ditt immunsystem) vid en specifik tillverkningsenhet. När Provenge ges som dropp (infusion) i din ven, verkar det genom att lära dina immunceller att känna igen och attackera prostatacancer celler.

Provenge används som behandling av prostatacancer som har spridit sig utanför prostatan men inte till levern, lungorna eller hjärnan, och inte längre svarar på mediciner som sänker halten av det manliga hormonet testosteron hos patienter som inte anses lämpliga för behandling med kemoterapi.

2. Vad du behöver veta innan du får Provenge

Använd inte Provenge

Om du är allergisk mot aktiva substanser eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare om du har något av de tillstånd som anges nedan eftersom du måste bli noga övervakad under och efter infusionen:

- En infektion som påverkar hela kroppen (t.ex. blodförgiftning, som yttrar sig som hög feber, ökad hjärtfrekvens eller andning)
- Tidigare stroke
- Hjärtbesvär, bl.a. blockerade blodkärl som skulle kunna leda till hjärtattack
- Försvagat immunsystem (ditt immunsystems förmåga att bekämpa infektioner är nedsatt) eller medicinering med immunsuppressiva medel (som till exempel läkemedel för att

behandla eller förhindra avstötning av organ samt vissa läkemedel som används för att behandla reumatoid artrit, multipel skleros (MS), Crohns sjukdom och ulcerös kolit)

- Om du står på en kontrollerad natrium-/kaliumdiet eller om du har nedsatt njurfunktion.

Läkaren kan eventuellt besluta att Provenge inte är lämpligt för dig på grund av en eller flera av dessa tillstånd.

Den **första infusionsdagen** kan Provenge eventuellt orsaka infusionsrelaterade reaktioner såsom:

- feber, frossa, andningssvårigheter
- illamående och kräkningar
- trötthet
- ökad hjärtfrekvens, högt blodtryck, lågt blodtryck, svimning.

För att minska dessa reaktioner kan läkaren föreslå att du ska ta paracetamol och ett antihistaminläkemedel cirka 30 minuter innan din behandling med Provenge.

Om du har **svåra reaktioner under** infusionen kan läkaren antingen sänka hastigheten för infusionen eller stoppa den. Du kan också få andra läkemedel om så behövs. Tala med läkare eller sjuksköterska om du inte känner dig bra under infusionen.

Provenge tillverkas specifikt för dig med användning av ditt eget blod och får inte användas för någon annan.

Provenge genomgår flera tester före användning för att visa att det är sterilt. Eftersom det måste ges till dig strax efter att det har tillverkats, kanske inte de slutgiltiga sterilitetsresultaten alltid finns tillgängliga innan du får infusionen av Provenge. Om de slutgiltiga resultaten visar att din medicin inte var steril, kommer din läkare att meddelas och du kommer att bli noga kontrollerad avseende tecken på infektion och behandlad därefter.

När Provenge inte kan ges

I vissa fall kanske du inte är i stånd att ta emot en planerad infusion av Provenge. Det kan ha många olika orsaker, till exempel:

- om det är något problem när dina blodceller tas för tillverkning av Provenge.
- om det inte finns tillräckligt med rätt typ av celler för att tillverka läkemedlet.
- om produkten är förorenad.
- om Provenge blir försenat till kliniken där du ska få behandlingen.
- om produkten är skadad när den anländer till kliniken; till exempel att påsen som innehåller produkten har läckt, eller att cellerna har bildat klumpar som inte kan upplösas.

I sådana fall, om läkaren beslutar att behandlingskuren ska fortsättas, kommer han eller hon att ordna för en ny insamling av dina blodceller (leukaferes) och tillverkningsprocessen kommer att upprepas (se information om leukaferes i avsnitt 3). I kliniska prövningar behövde ungefär en fjärdedel av patienterna mer än 3 leukafereser för att få 3 infusioner av Provenge.

Barn och ungdomar

Provenge är endast avsett för användning för vuxna män. Det ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Provenge

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel.

Provenge är avsett att stimulera immunsystemet, och därför kan det eventuellt vara olämpligt att behandlas med Provenge om du för närvarande tar andra läkemedel som skulle kunna påverka ditt immunsystems förmåga att svara på Provenge, t.ex. immunsuppressiva läkemedel som sådana som

används för att behandla eller förhindra avstötning av organ och vissa läkemedel som används för att behandla reumatoid artrit, multipel skleros (MS), Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Om du behöver en vaccination medan du får Provenge bör du först diskutera detta med din läkare.

Graviditet, amning och fertilitet

Provenge är endast avsett för män. Effekterna av Provenge på manlig fertilitet är inte kända i nuläget.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan eventuellt känna dig trött, svag eller yr eller ha huvudvärk eller frossa efter att ha fått en Provengeinfusion. Om detta händer ska du inte köra eller använda några verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre.

Provenge innehåller natrium och kalium

Detta läkemedel innehåller:

- cirka 800 mg natrium per infusion. Bör beaktas av patienter med hjärtproblem eller som står på en kontrollerad natriumdiet.
- cirka 45 mg kalium per infusion. Bör beaktas av patienter med nedsatt njurfunktion eller som står på en kontrollerad kaliumdiet.

3. Hur du får Provenge

Provenge får endast administreras av en läkare eller sjuksköterska som har utbildats i att använda detta läkemedel. Praktisk information för hantering och administrering av Provenge för läkaren eller sjuksköterskan finns i slutet av denna bipacksedel.

Då Provenge tillverkas från dina egna blodceller kommer dina celler att insamlas ungefär 3 dagar före varje planerad infusion. Denna procedur tar 3 till 4 timmar (se avsnitt "Åtgärder före behandling med Provenge" nedan). Ditt blod testas innan det samlas in (se avsnitt "Tester" nedan).

Åtgärder före behandling med Provenge

1. Det första steget i din Provengebehandling är att samla in dina blodceller för att tillverka din personliga infusion av Provenge. Detta innebär en procedur som kallas **leukaferes** som består av extrahering av vita blodkroppar från ditt blod, vanligen från venerna i armarna. En maskin används för att ta blod från en arm, extrahera de vita blodkropparna och returnera resten av blodet till dig, vanligen i den andra armen. Denna procedur tar vanligtvis 3-4 timmar. Du kommer att genomgå den här proceduren vid minst 3 tillfällen ungefär 3 dagar före var och en av dina 3 infusionsbehandlingar med Provenge.
2. Det andra steget är att skicka dina insamlade celler till ett speciellt tillverkningscenter där de blandas med ett antigen för att göra dem redo för din infusion.

Tester

Innan, eller samma dag som, dina blodceller samlas in kommer ett blodprov att tas för fullständig blodkroppsräkning (CBC). Detta test kommer att avgöra om du har tillräckligt med blodceller för att leukaferesen ska kunna utföras på ett säkert sätt. Dessutom testas ditt blod avseende specifika virus (till exempel HIV-1, HIV-2, hepatit B och hepatit C). Dessa tester är ett krav enligt lagen och är till för att säkerställa att dina blodceller kan hanteras på ett säkert sätt av hälso- och sjukvårdspersonalen som är involverad i din behandling. Du kan behöva ta ytterligare prov för blodkroppsräkning under din behandling i linje med gällande lokala eller nationella praxis. Om du behöver mer information om testning av ditt blod kan du fråga din läkare eller sjuksköterska.

Hur Provenge ges och hur länge behandlingen pågår

Läkaren kan föreslå att du tar paracetamol och ett antihistaminläkemedel cirka 30 minuter innan infusionen för att minska eventuella reaktioner mot Provenge.

Din Provengebehandling kommer att ges som dropp (infusion) in i en av dina vener (intravenöst).

Du kommer att få totalt 3 infusioner av Provenge med ungefär 2 veckorsintervall.

Den första infusionen av Provenge kommer att ges ungefär 3 dagar efter insamlingen av celler och kommer att ta cirka 1 timme (se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"). Du kommer att bli övervakad före och under infusionen. Om infusionen av Provenge av någon anledning måste avbrytas, kan läkaren inte återuppta infusionen om läkemedlet har varit i rumstemperatur i mer än 3 timmar.

När infusionen är klar kommer du att observeras och kontrolleras i minst 30–60 minuter, och sedan kan du åka hem.

Din behandling kommer att innefatta minst 6 besök till cellinsamlingsenheten och/eller kliniken. Du kan eventuellt behöva ett eller flera ytterligare besök för att få blodet testat före leukaferesen (beroende på praxis på den klinik där du får din behandling), eller också kan ditt blod testas under dina leukaferesbesök:

Besök 1 – Insamling av blodceller (leukaferes)

Besök 2 – Infusion av Provenge

Besök 3 – Insamling av blodceller (leukaferes)

Besök 4 – Infusion av Provenge

Besök 5 – Insamling av blodceller (leukaferes)

Besök 6 – Infusion av Provenge

Läkaren kommer att ge dig ett schema för dina bokade tider för cellinsamling och infusion. Detta kommer du att få tillsammans med ditt patientinformationskort som du bör ta med till varje besök.

Missad behandling

Det är mycket viktigt att du kommer i tid till dina bokade besök. Om du missar ett bokat besök och inte kan få din infusion av Provenge, så kommer den inte längre att vara användbar. Din läkare kommer att tillsammans med dig planera nya besök för cellinsamling och infusion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar av Provenge

Liksom alla läkemedel kan Provenge orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna beskrivs nedan:

Infusionsrelaterade biverkningar

Under infusionen eller inom 24 timmar från infusionen kan du eventuellt utveckla mycket vanliga symtom som frossa, feber, trötthet, svaghetskänsla, huvudvärk, illamående (kräkningar), muskelvärk och yrsel. Vanliga symtom är bl.a. svimning, blåaktig missfärgning av hud, läppar och/eller nagelbäddar på grund av låg syrehalt i blodet, väsande andning, högt eller lågt blodtryck och andningssvårigheter.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du får något av dessa symtom, eftersom infusionen eventuellt kan behöva göras långsammare eller avbrytas. Du kan också få andra läkemedel om så behövs.

Om du får någon eller några av följande biverkningar **flera dagar efter** infusionen, **kontakta omedelbart en läkare**:

- andnöd, väsande andning, yrsel, hudutslag eller feber.

Infektion

Tala med din läkare efter din Provenge-behandling om du får några symtom på en infektion, till exempel feber över 38°C, frossa, snabb puls, snabb andning, yrsel då du reser dig till stående, förvirring eller illamående/kräkningar.

Stroke

Kontakta en läkare omedelbart om du upplever plötslig synförlust i ett öga, svårighet att tala, domning och/eller svaghet som berör ena sidan av kroppen, eftersom något av detta kan vara tecken på en stroke.

Hjärtattack

Kontakta en läkare omedelbart om du upplever bröstsmärta, smärta i vänster arm och/eller andnöd, eftersom något av detta kan vara tecken på en hjärtattack.

Övriga biverkningar med Provenge är bl.a.:

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 av 10 patienter):

- smärta
- ledvärk eller ledsmärta (artralgi)
- stickningar, domningar eller onormala känselömmelser (parestesi) runt läpparna, i munnen eller i armarna och/eller benen under leukaferesen
- muskelspasmer, bröstsmärta och lågt blodtryck under leukaferesen (orsakat av ett läkemedel [citrat] som används för att förhindra att blodet lever sig).
- anemi (blodbrist, minskning av antalet röda blodkroppar) på grund av leukaferesen

Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 10 patienter):

- influensalik sjukdom
- buksmärta
- diarréer
- hudutslag, inklusive upphöjda kliande utslag (urtikaria) eller klåda
- kraftig svettning
- bakterier i blodet (bakteriemi)
- minskad känslighet för beröring eller känselömmelser (hypestesi)
- kollaps av ett av benen i ryggraden (ryggmärgskompression)
- oregelbunden eller snabb puls
- stroke
- tillfälliga symtom på stroke
- blod i urinen
- obehagskänsla i bröstet
- minskning av blodplättarna i blodet på grund av leukaferesen

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter):

- allvarlig infektion i blodet (sepsis)
- allvarlig infektion i blodet av en kontaminerad kateter (katetersepsis)
- infektion av en kontaminerad kateter (kateterrelaterad infektion)
- hudinfektion i området där infusionsdroppet sattes in
- hjärtattack
- symtom på hjärtattack
- ökning av en typ av vita blodkroppar som kallas eosinofiler
- reaktion vid infusionsstället (en reaktion där infusionsdroppet sattes in)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om detta läkemedels säkerhet.

5. Hur Provenge ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatum och utgångstid, som är angiven på den isolerade behållaren och infusionspåsen.

Förvara påsen i den isolerade behållaren för att hålla rätt förvaringstemperatur (2°C–8°C) till infusionen. Förvara behållaren i skydd mot kyla. Behållaren får ej frysas.

Efter uttagning ur den isolerade behållaren ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ska förvaringstiden och förhållandena inte överskrida 3 timmar i rumstemperatur (25 °C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Eftersom detta läkemedel ges av utbildad läkare eller sjuksköterska är de ansvariga för korrekt omhändertagande av produkten. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den **aktiva substansen** är autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor), inklusive minst 50×10^6 autologa CD54⁺-celler.

Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, natriumlaktat, kaliumklorid och kalciumklorid.

Läkemedlets utseende och förpackningens innehåll

Provenge är en lätt grumlig dispersion med krämfärgad till skär kulör och levereras i en plastpåse med 3 provtagningsportar.

Varje Provengepåse innehåller en individuell infusionsbehandling, och behållaren ska öppnas först när du är redo att ta emot behandlingen. Din läkare eller sjuksköterska kommer att bekräfta att dina uppgifter (namn och födelsedatum) är stämmer överens med uppgifterna på Provengebehållaren.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Praktisk information för hälso- och sjukvårdspersonal om hantering och administrering av Provenge infusionsvätska, dispersion

Provenge måste administreras under övervakning av en läkare med erfarenhet av den medicinska behandlingen av prostatacancer och i en miljö där tillgång till utrustning för återupplivning måste vara säkerställd.

Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna arbetsmetodbeskrivning innan du administrerar Provenge.

Dosering och behandlingskur

En påse innehåller autologa perifera mononukleära blodceller aktiverade med PAP-GM-CSF, inklusive minst $50^{\circ} \times 10^6$ autologa CD54⁺ -celler.

Den rekommenderade behandlingakuren är 3 doser med cirka 2 veckors intervall. Varje dos Provenge föregås av en standardleukaferes cirka 3 dagar före det planerade infusionsdatumet. Före den första leukaferesen bör en fullständig blodstatus (CBC) utföras. Ytterligare CBC-test kan eventuellt utföras i enlighet med lokala krav.

Instruktioner för hantering

Före hantering eller administrering av Provenge

- Provenge transporteras direkt till den medicinska enhet där infusionen ska administreras. Infusionspåsen är placerad inuti en isolerad polyuretanbehållare och packad i en transportlåda. Den isolerade behållaren och gelförpackningarna inuti är utformade för att bibehålla lämplig transport- och förvaringstemperatur för Provenge till infusionen. Bestrålas ej.
- Den yttre transportlådan bör öppnas för att verifiera de produkt- och patientspecifika etiketterna som sitter ovanpå den isolerade behållaren. Flytta inte denna isolerade behållare från transportlådan och öppna inte locket på behållaren förrän patienten är redo för infusion.
- Provenge är framställt av mänskligt blod från den specifika patienten och är inte testat avseende överförbara smittämnen. Patientens leukaferesmaterial är testat avseende överförbara smittämnen i linje med tillämpliga lokala krav. Då Provenge är en autolog produkt, utesluter emellertid inte ett positivt test framställandet av produkten. Därför kan Provenge eventuellt medföra risk att överföra smittsamma virus (HIV 1 och 2, hepatit B och C) till hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar produkten. Följaktligen bör hälso- och sjukvårdspersonal vidta lämpliga försiktighetsåtgärder vid hantering av leukaferesmaterial eller Provenge.

Förberedelse av infusionen

- Var noga med att säkerställa aseptisk hantering när infusionen förbereds.

Att kontrollera före infusionen

- Det måste säkerställas att blanketten Final Product Disposition Notification som innehåller patientens identitetsuppgifter, utgångsdatum och tid samt dispositionsstatus (godkänd eller ej godkänd för infusion) har erhållits från innehavaren av försäljningsstillstånd.
- Det måste säkerställas att patientens identitet överensstämmer med den nödvändiga och unika patientinformationen på Provenge-påsen och på blanketten Final Product Disposition.
- När patienten väl är förberedd för infusion och den GODKÄNDA blanketten Final Product Disposition Notification har erhållits, ska Provenge-påsen tas ut från den isolerade behållaren och inspekteras avseende läckage, yttre skada, främmande partiklar och klumpar.

- Innehållet i påsen kan vara lätt grumligt, med en krämfärgad till skär kulör. Blanda försiktigt och resuspendera innehållet i påsen samt inspektera avseende klumpar och partiklar. Små klumpar av cellulärt material bör upplösas med försiktig manuell blandning.
- Om Provenge-påsen läcker, är skadad, eller om det finns partiklar eller klumpar kvar i påsen efter försiktig manuell blandning, **får produkten inte användas.**

Administrering

- Infusionen måste börja före utgångsdatum och -tid som anges på blanketten Final Product Disposition Notification och på påsetiketten. **Påbörja inte infusion av utgånet Provenge.**
- Endast en av de 2 spike-portarna bör användas, och den bör inte öppnas före administreringen för att undvika kontaminering.
- Provenge infunderas under en period om cirka 60 minuter genom en grov kanyl lämplig för transfusion av röda blodkroppar. Detta perifera tillförselsystem används vanligtvis i klinisk praxis för transfusion av blodkomponenter. **Använd inte cellfilter för infusionen.** Infusionspåsens hela volym ska användas.
- Om infusionen av Provenge måste avbrytas, ska den inte återupptas om infusionspåsen har förvarats i rumstemperatur (25°C) i mer än 3 timmar.

Efter infusionen

- Så snart infusionen är klar bör den patientspecifika etiketten på infusionspåsen tas bort och fästas på patientens journal.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

VIKTIGT – Infusion av Provenge ska inte utföras om

- du inte har mottagit blanketten Final Product Disposition Notification.
- blanketten Final Product Disposition Notification är markerad REJECTED (ej godkänd).
- utgångsdatum och -tid har passerats.
- den nödvändiga och unika patientinformationen på infusionspåsen inte överensstämmer med den aktuella patienten.
- produkten inte längre är i orört skick (infusionspåsen är skadad, läcker eller partiklar/klumpar finns kvar i påsen efter försiktig manuell blandning).

Hållbarhet och särskilda förvaringsanvisningar

Provenge har en hållbarhet på 18 timmar i den isolerade behållaren som levereras till den medicinska enhet där infusionen ska administreras. Förvara påsen i den isolerade behållaren för att hålla rätt förvaringstermperatur (2°C–8°C) till infusionen. Skydda behållaren mot kyla. Behållaren får ej frysas.

När Provenge tagits ut ur den isolerade behållaren ska det användas omedelbart. Om det inte används omedelbart ska förvaringstiden och förhållandena inte överskrida 3 timmar i rumstemperatur (25°C).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.