

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Provence 50 x 10⁶ cellules CD54⁺/250 mL dispersion pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Description générale

Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Composition qualitative et quantitative

Une poche contient des cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (phosphatase acide prostatique-facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), contenant un minimum de 50 x 10⁶ cellules autologues CD54⁺.

La composition cellulaire et le nombre de cellules par dose de Provence varie en fonction de la leucaphérèse du patient. En plus des cellules présentatrices d'antigène (CPA), le produit final contient donc des lymphocytes T, des lymphocytes B, des lymphocytes NK (NK) et d'autres cellules.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient environ 800 mg de sodium et 45 mg de potassium par perfusion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour perfusion.

La dispersion est légèrement opalescente, de couleur crème à rose.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Provence est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique, chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Provence doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate et dans un environnement où la disponibilité en équipement de réanimation doit être assurée.

Posologie

Une dose de Provence contient un minimum de 50 x 10⁶ cellules autologues CD54⁺ activées par PAP-GM-CSF, en suspension dans 250 mL de soluté injectable Ringer lactate, dans une poche scellée en polyoléfine spécifique au patient.

Le traitement recommandé est de 3 doses à environ 2 semaines d'intervalle. Chaque administration de Provenge est précédée d'une procédure standard de leucaphérèse, environ 3 jours avant la date prévue pour la perfusion. Avant la première procédure de leucaphérèse, une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée et être dans les intervalles acceptables du laboratoire local. Des NFS supplémentaires pourront être effectuées conformément aux exigences locales.

Si, pour une raison quelconque, le patient n'est pas en mesure de recevoir une perfusion prévue de Provenge, il devra faire l'objet d'une procédure de leucaphérèse supplémentaire si le traitement doit être poursuivi. Les patients doivent être informés de cette possibilité avant de commencer le traitement. Dans les essais cliniques contrôlés, 25,4 % des patients traités avec Provenge ont eu besoin de plus de 3 procédures de leucaphérèse afin de recevoir 3 perfusions. Durant l'expérience post-commercialisation chez plus de 5 000 patients traités, cette incidence est d'environ 19 % (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques contrôlés, l'intervalle entre les doses a été de 1 à 15 semaines (voir rubrique 5.1).

Prémédication

Des réactions aiguës à la perfusion telles que des frissons, de la fatigue, de la fièvre, des nausées et des douleurs articulaires ont été fréquemment observées dans les études cliniques. Pour atténuer ces réactions, une prémédication, consistant en du paracétamol et un antihistaminique, a été administrée dans les études cliniques avant la perfusion.

Pour minimiser les réactions aiguës à la perfusion telles que des frissons et/ou de la fièvre, il est recommandé de prémédiquer les patients par voie orale avec du paracétamol et un antihistaminique environ 30 minutes avant l'administration de Provenge. Les doses de paracétamol et d'antihistaminique administrées doivent être conformes aux usages locaux.

En cas d'utilisation d'une prémédication, l'état des patients et les contre-indications/interactions possibles doivent être pris en compte.

Adaptations posologiques

En cas de réaction aiguë à la perfusion, celle-ci peut être interrompue ou ralentie, en fonction de la gravité de la réaction. Un traitement médical approprié, qui pourrait inclure le paracétamol, l'administration par voie intraveineuse d'antihistaminiques H1 et/ou H2 et une faible dose par voie intraveineuse de péthidine, peut être administré si besoin.

Dans les essais cliniques contrôlés, 23,8 % des patients traités avec Provenge ont eu besoin d'opiacés (une dose unique de péthidine) le jour de la perfusion, en raison de réactions à la perfusion (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Si la perfusion de Provenge doit être interrompue, elle ne devra pas être reprise si la poche de perfusion a été maintenue à température ambiante (25 °C) pendant plus de 3 heures (voir rubrique 6.3).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Provenge n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fournie chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou d'hyperkaliémie et/ou sous régime contrôlé en potassium
Provenge n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le contenu en potassium par perfusion doit être pris en compte s'il est administré aux patients atteints d'insuffisance rénale et/ou sous régime contrôlé en potassium. L'hyperkaliémie doit être corrigée avant l'administration de Provenge (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Provenge dans la population pédiatrique chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans pour l'indication de cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration asymptomatique ou très peu symptomatique chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Mode d'administration

Provenge est exclusivement destiné à un usage autologue par perfusion intraveineuse.

Provenge doit être administré par voie intraveineuse sur une période d'environ 60 minutes. La totalité du volume de la poche doit être perfusée. Un filtre à cellules ne doit pas être utilisé. Les signes vitaux doivent être contrôlés au moins 30 minutes avant et 30 minutes après chaque perfusion. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 30 minutes après chaque perfusion. Pour les patients présentant une maladie cardiovasculaire ou à risque d'ischémie cardiaque, les médecins doivent envisager l'observation des patients pendant au moins 60 minutes après chaque perfusion et contrôler les signes vitaux à 30 et 60 minutes après la perfusion.

Si la perfusion de Provenge doit être interrompue, elle ne devra pas être reprise si la poche de perfusion a été maintenue à température ambiante (25 °C) pendant plus de 3 heures.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Provenge n'est pas testé pour les maladies infectieuses transmissibles et donc peut comporter un risque de transmission de maladies infectieuses aux professionnels de santé qui manipulent le produit. Les précautions appropriées doivent être utilisées lors de la manipulation de Provenge (voir rubrique 4.4).

Il est nécessaire de s'assurer que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a reçu le formulaire de notification de mise à disposition du produit final portant la mention APPROUVÉ et que le produit n'a pas expiré (voir rubrique 6.6).

Avant la perfusion, il est nécessaire de s'assurer que l'identité du patient correspond aux informations uniques et essentielles du patient inscrites sur la poche de Provenge et sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final.

La poche doit être retirée du conteneur isotherme en polyuréthane et inspecté à la recherche d'éventuelles fuites, dommages externes, présence des particules, ou amas/caillots.

Le contenu de la poche doit être légèrement opalescent, de couleur crème à rose. Mélanger délicatement et remettre en suspension le contenu de la poche en contrôlant la présence de particules, d'amas ou de caillots. Les petits amas de matériel cellulaire doivent être dispersés en les mélangeant manuellement et délicatement.

Ne pas administrer en cas de fuite de la poche lors de la manipulation ou si des particules ou des amas persistent dans la poche.

Pour les instructions complètes sur la préparation et la manipulation de Provenge, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Provenge est destiné uniquement à un usage autologue et ne doit en aucun cas être administré à d'autres patients. Avant la perfusion, il est nécessaire de s'assurer que l'identité du patient correspond

aux informations uniques et essentielles du patient inscrites sur la poche de Provenge et sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final (voir rubriques 4.2 et 6.6).

Réactions aiguës à la perfusion

Des réactions aiguës à la perfusion ont été observées chez des patients traités avec Provenge. Les réactions aiguës à la perfusion (signalées dans les 24 heures qui suivent la perfusion) incluent, mais ne sont pas limitées à, fièvre, frissons, événements respiratoires (dyspnée, hypoxie et bronchospasme), nausées, vomissements, fatigue, hypertension et tachycardie. En cas de réaction aiguë à la perfusion, celle-ci peut être interrompue ou ralentie, en fonction de la gravité de la réaction. Un traitement médical approprié doit être administré si besoin.

Dans les essais cliniques contrôlés, 23,8 % des patients traités avec Provenge ont eu besoin d'opiacés (une dose unique de péthidine) le jour de la perfusion en raison de ces réactions à la perfusion (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Les patients souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.8).

Infection

Les patients ayant des tests sérologiques positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] 1 et 2, le *virus T-lymphotropique humain* [HTLV 1] et de l'hépatite B et C, ont été exclus des essais cliniques contrôlés. Aucune donnée n'est disponible pour ces patients.

L'administration de Provenge doit être différée chez les patients présentant une infection systémique active jusqu'à sa résolution. De graves infections, incluant des septicémies, ont été observées chez des patients traités par Provenge. Certaines graves infections et les septicémies étaient liées à l'utilisation de cathéters veineux centraux (CVC). Pour réduire le risque d'infections liées au cathéter, les CVC ne doivent être envisagés que pour les patients ayant un accès veineux périphérique difficile. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour des signes et symptômes d'infection.

Événements thromboemboliques

Provenge doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles thromboemboliques.

Maladie cérébrovasculaire

Dans les essais cliniques contrôlés, des événements vasculaires cérébraux (hémorragiques et ischémiques) ont été observés chez 3,5 % des patients du groupe Provenge, comparé à 2,6 % des patients du groupe témoin. La signification clinique est incertaine.

Troubles cardiovasculaires

Dans des essais cliniques contrôlés, un infarctus du myocarde a été observé chez 0,8 % des patients du groupe Provenge, comparé à 0,3 % des patients du groupe témoin. La signification clinique est incertaine.

Patients immunodéprimés

Provenge doit être utilisé avec prudence chez les patients immunodéprimés, y compris chez les patients sous traitement immunosuppresseur systémique, après un examen approfondi du rapport risque/bénéfice potentiel individuel. Aucune donnée n'est disponible pour ces patients.

Analyses microbiologiques

Provenge est autorisé pour la perfusion sur la base des résultats de plusieurs analyses microbiologiques et de stérilité : détermination de la contamination microbienne par coloration de Gram, teneur en endotoxines et test de stérilité au cours du processus de préparation, avec une incubation de 2 jours pour déterminer l'absence de croissance microbienne. Les résultats finaux des analyses de stérilité (7 jours d'incubation) ne seront pas disponibles au moment de la perfusion. Si les résultats de stérilité deviennent positifs pour la contamination microbienne après que Provenge a été approuvé pour la perfusion, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché informera le médecin

traitant et pourra demander au médecin des informations complémentaires afin de déterminer la source de contamination. Le médecin devra surveiller et/ou traiter le patient selon le cas.

Précautions de manipulation pour le contrôle des maladies infectieuses

Provenge est préparé à partir du sang du patient et n'est pas testé pour la transmission d'agents infectieux. Le produit issu de la leucaphérèse du patient est testé pour la transmission d'agents infectieux en accord avec les exigences applicables dans les états membres. Cependant, comme Provenge est un produit autologue, un test positif n'exclut pas la fabrication du produit. Par conséquent, le produit issu de la leucaphérèse du patient et Provenge peuvent présenter un risque de transmission de virus infectieux (VIH 1 et 2, hépatite B et C) pour les professionnels de santé qui manipulent le produit. En conséquence, les professionnels de santé doivent suivre les précautions appropriées lors de la manipulation du matériel de leucaphérèse du patient ou de Provenge.

En outre, il existe une possibilité/un risque limité de transmission de virus infectieux à un patient s'il n'est pas le destinataire prévu du produit. Par conséquent, il est important que les procédures de manipulation et d'administration du produit soient rigoureusement suivies (voir rubrique 6.6). Il est fortement recommandé qu'à la fin de chaque perfusion de Provenge, l'étiquette spécifique du patient sur la poche de perfusion, qui contient le nom du patient, le nom du produit et le numéro de traçabilité du lot du produit, soit retirée et collée dans le dossier du patient, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Cas dans lesquels Provenge ne peut pas être administré

Dans certains cas, le patient n'est pas en mesure de recevoir une perfusion prévue de Provenge. Cela peut être dû à des critères de libération du lot qui n'ont pas été atteints au cours de la production, à la date de péremption qui est dépassée, ou si le patient n'est pas en mesure de se présenter au moment prévu pour la perfusion. Dans de tels cas, le patient peut faire l'objet d'une procédure de leucaphérèse supplémentaire si le traitement doit être poursuivi. Il est recommandé que l'intervalle minimum entre les procédures de leucaphérèse ne soit pas inférieur à 2 semaines. Dans les essais cliniques contrôlés, 25,4 % des patients traités avec Provenge ont eu besoin de plus de 3 procédures de leucaphérèse afin de recevoir 3 perfusions. Durant l'expérience post-commercialisation chez plus de 5 000 patients traités, cette incidence est d'environ 19 % (voir rubrique 4.2).

Vaccinations

Les risques et les bénéfices de la vaccination des patients au cours du traitement par Provenge n'ont pas été étudiés. Par conséquent, les vaccinations avec des vaccins vivants atténués ou inactivés pendant le traitement par Provenge doivent être examinées avec soin.

Matériels pédagogiques

Tous les médecins qui ont l'intention de prescrire Provenge doivent étudier les supports pédagogiques et signer le formulaire de vérification de la formation. Les médecins doivent fournir les supports pédagogiques au patient ainsi que la notice et la carte d'alerte patient.

Contenu en sodium et potassium

Ce médicament contient environ 800 mg de sodium par perfusion. Ceci doit être pris en compte chez les patients sous régime contrôlé en sodium. Le produit contient également environ 45 mg de potassium par perfusion. Ceci doit être pris en compte chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou chez les patients sous régime contrôlé en potassium.

Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou d'hyperkaliémie

Le contenu en sodium et en potassium par perfusion doit être pris en compte s'il est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale. L'hyperkaliémie doit être corrigée avant l'administration de Provenge (voir rubrique 4.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Provenge.

Provenge est conçu pour stimuler le système immunitaire. Les patients immunodéprimés et les patients recevant une thérapie systémique immunosuppressive ont été exclus des essais cliniques contrôlés. L'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs (comme les corticostéroïdes systémiques) peut altérer son efficacité et/ou sa sécurité. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs (comme les corticostéroïdes systémiques) doit être évitée durant le traitement avec Provenge. Les patients doivent être soigneusement évalués afin de déterminer s'il est médicalement approprié de réduire ou d'interrompre leurs traitements immunosuppresseurs avant le traitement avec Provenge (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Provenge n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes.

Allaitement

Provenge n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes.

Fécondité

L'effet sur la fertilité masculine n'est pas connu.

Les études conventionnelles de recherche de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas considérées comme pertinentes compte tenu de la nature et de l'utilisation clinique de ce produit de thérapie cellulaire autologue.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Provenge a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il peut causer de la fatigue, des étourdissements, des syncopes, des frissons et des maux de tête. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire et utiliser des machines s'ils éprouvent ces symptômes à la suite de leur perfusion.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Provenge est basée sur des données provenant de 601 patients atteints de cancer de la prostate dans quatre essais cliniques contrôlés et randomisés (3 études sur le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et 1 étude sur le cancer de la prostate androgéno-dépendant) et de la surveillance post-commercialisation.

Les effets indésirables graves comprennent des réactions aiguës liées à la perfusion, sepsis liés au cathéter, bactériémies à staphylocoque, infarctus du myocarde et événements cérébrovasculaires.

Les effets indésirables les plus fréquents sont frissons, fatigue, fièvre, nausées, arthralgie, maux de tête et vomissements.

Dans l'étude pivot randomisée et contrôlée (D9902B, IMPACT, voir rubrique 5.1) Provenge a été interrompu chez 1,5 % des patients en raison de réactions indésirables. Certains patients ont développé une infection, y compris un sepsis. Des infections dues à un produit contaminé ont également eu lieu chez certains patients. Un nombre limité de ces patients a arrêté le traitement en conséquence.

Tableau des effets indésirables

La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation et ils sont présentés par classe de système d'organes et fréquence d'apparition : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Ce médicament n'est plus autorisé

Tableau 1 Effets indésirables issus des études cliniques et des rapports de pharmacovigilance

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Bactériémie
	Peu fréquent	Sepsis liée au cathéter Infection liée au cathéter Infection au site de cathétérisation Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie*
	Fréquent	Thrombocytopénie*
	Peu fréquent	Éosinophilie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges Paresthésie* Paresthésie orale* Céphalées
	Fréquent	Accident cérébrovasculaire Accident ischémique transitoire Tremblement Hypoesthésie Compression de la moelle épinière Syncope
	Peu fréquent	Infarctus cérébral
Affections cardiaques	Fréquent	Fibrillation atriale
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde Ischémie myocardique
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Hypoxie Respiration sifflante Dyspnée
	Peu fréquent	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissements Nausées
	Fréquent	Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée Hyperhidrose Prurit Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie Myalgie
	Fréquent	Spasmes musculaires*
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Frissons Fatigue Pyrexie Douleurs Asthénie
	Fréquent	Syndrome grippal Gêne thoracique
	Peu fréquent	Réactions au site de perfusion
Lésions, intoxications et	Très fréquent	Intoxication par le citrate*

complications liées aux procédures		
---	--	--

* Principalement associée à la procédure de leucaphérèse

Description des événements indésirables sélectionnés

Réactions aiguës à la perfusion

Dans les essais cliniques contrôlés, 71,2 % des patients du groupe Provenge ont développé une réaction aiguë à la perfusion. Les réactions les plus fréquentes (≥ 20 %) étaient des frissons, de la fièvre et de la fatigue. Chez 95,1 % des patients rapportant des réactions aiguës liées à la perfusion, les effets étaient légers ou modérés. Les fièvres et des frissons se sont généralement résolus en 2 jours (71,9 % et 89,0 %, respectivement).

Dans les essais cliniques contrôlés, de graves (grade 3) réactions aiguës à la perfusion ont été rapportées chez 3,5 % des patients du groupe Provenge. Les réactions incluaient frissons, fièvre, fatigue, asthénie, dyspnée, hypoxie, bronchospasme, étourdissements, maux de tête, hypertension, douleurs musculaires, nausées et vomissements. L'incidence de réactions graves était plus élevée après la deuxième perfusion (2,1 % vs 0,8 % après la première perfusion), et diminuait à 1,3 % après la troisième perfusion. Certains patients (1,2 %) dans le groupe Provenge ont été hospitalisés dans les 24 heures qui suivent la perfusion pour la gestion des réactions aiguës à la perfusion. Aucune réaction aiguë (grade 4 ou 5) à la perfusion n'a été rapportée chez des patients dans le groupe Provenge.

Dans les essais cliniques contrôlés, 23,8 % des patients du groupe traité avec Provenge ont eu besoin d'opiacés (une dose unique de péthidine) le jour de la perfusion en raison de réactions à la perfusion, comparé à 2,4 % pour le groupe témoin (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves réactions aiguës à la perfusion, impliquant hypotension et syncope, ont été rapportées. Certaines ont entraîné une hospitalisation.

Les patients doivent être informés de la possibilité de réactions à déclenchement tardif et être invités à contacter leur médecin si des symptômes de dyspnée, de bronchospasme, d'étourdissements, d'éruption cutanée ou de fièvre apparaissent.

Infection

Dans les essais cliniques contrôlés, une infection s'est produite chez 27,5 % des patients du groupe Provenge et 27,7 % des patients du groupe témoin. De graves infections se sont produites chez 4,7 % des patients du groupe Provenge et 4,0 % des patients du groupe témoin. Les infections graves les plus fréquentes dans le groupe Provenge étaient sepsis dus au cathéter (0,7 %), bactériémies à staphylocoque (0,7 %), sepsis (0,7 %), sepsis à staphylocoque (0,5 %) et pneumonie (0,5 %).

Des rapports d'infection grave ont été reçus lors de la surveillance post-commercialisation, incluant des infections liées au dispositif, des sepsis liés au dispositif, des pneumonies, des sepsis, des bactériémies et des infections des voies urinaires.

Effets indésirables associés à la leucaphérèse

Chaque dose de Provenge nécessite une procédure standard de leucaphérèse environ 3 jours avant la perfusion. Le citrate est généralement l'anticoagulant de choix utilisé lors de cette leucaphérèse et il peut provoquer une hypocalcémie. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans les 24h suivant la perfusion la procédure de leucaphérèse dans les essais cliniques contrôlés, incluaient des toxicités du citrate (14,6 %), des paresthésies orales (12,0 %) et des paresthésies (11,1 %). D'autres effets indésirables ont été fréquemment observés dans la journée suivant la procédure de leucaphérèse dans les essais cliniques contrôlés, ils incluaient de la fatigue (5,5 %), des spasmes musculaires (4,0 %), des frissons (3,0 %), des étourdissements (2,8 %) et de l'anémie (2,8 %). En outre, des thrombocytopenies temporellement associés à la leucaphérèse ont été signalées dans des rapports spontanés de pharmacovigilance.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Chaque perfusion de Provenge contient le nombre maximal de cellules qui peuvent être produites à partir d'une procédure unique de leucaphérèse. Le nombre de cellules dans Provenge ne dépasse pas le nombre de cellules provenant de la leucaphérèse. Il n'y a pas de cas connus de surdosage, ni après une perfusion unique ni après une série complète de traitements avec Provenge.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, autres immunostimulants, code ATC : L03AX17.

Mécanisme d'action

Provenge est une immunothérapie cellulaire autologue destinée à induire une réponse immunitaire dirigée contre la phosphatase acide prostatique (PAP), un antigène exprimé dans la plupart des cancers de la prostate. Des cellules mononucléées du sang périphérique prélevées chez les patients sont cultivées en présence de PAP-GM-CSF, une protéine de fusion constituée de PAP liée au facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), un activateur de cellules immunitaires. Au cours de la culture *ex vivo* en présence de PAP-GM-CSF, les CPA (cellules présentatrices d'antigènes) activées capturent et transforment l'antigène cible recombinant en peptides qui sont alors présentés aux lymphocytes T. La caractérisation du produit montre que des lymphocytes T spécifiques des protéines de fusion PAP et PAP-GM-CSF sont générés durant le traitement, et ils sont détectés dans le sang périphérique des patients après traitement avec Provenge.

Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre de la libération des lots, chaque produit est évalué pour l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) au regard de l'expression accrue des CD54 de surface après culture en présence de PAP-GM-CSF. Le CD54 est une molécule d'adhésion et de costimulation indispensable à la formation de la synapse immunologique entre une CPA et un lymphocyte T. Le degré de régulation positive (augmentation) de CD54 est corrélé avec la survie globale dans les essais cliniques contrôlés randomisés réalisés avec Provenge pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Dans l'étude clinique D9902B (IMPACT), 237 des 512 patients randomisés ont été évalués pour le développement de réponses immunitaires humorales ou cellulaires (prolifération des cellules T et interféron gamma (IFN γ) par ELISPOT) contre les antigènes cibles à l'inclusion et aux semaines 6, 14 et 26. La réponse en anticorps (IgM et IgG) à la fois contre PAP-GM-CSF et contre l'antigène PAP a été observée dans le groupe Provenge durant la période de suivi. Les réponses en termes de prolifération des lymphocytes T et d'IFN- γ mesuré par ELISPOT à PAP et à PAP-GM-CSF ont été observées dans les cellules recueillies à partir du sang périphérique des patients lors de la période de suivi dans le groupe de traitement Provenge, mais pas chez les témoins. Il y avait une corrélation entre les réponses cellulaires ou les réponses anticorps à PAP ou à PAP-GM-CSF dans le groupe Provenge et une amélioration de la survie. Les réponses en anticorps neutralisants au GM-CSF ont été transitoires.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Provenge chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou très peu symptomatique ont été étudiées dans trois études similaires de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées et multicentriques : D9902B (IMPACT), D9901, et D9902A. Les patients inclus dans ces essais étaient en échec aux thérapies par castration chirurgicale ou médicale (par exemple, un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante [LH-RH] ou un antagoniste de la gonadolibérine [GnRH]) et avaient une maladie

métastatique au niveau d'un tissu mou et/ou des os. Les patients n'avaient pas besoin d'analgésiques opioïdes pour la gestion de la douleur et la majorité n'avait pas reçu de chimiothérapie antérieure.

Après randomisation, les patients des deux groupes de traitement ont subi une série de 3 procédures de leucaphérèse (à environ 2 semaines d'intervalle, limites maximales de 1 à 15 semaines). A distance d'environ 3 jours, chaque leucaphérèse était suivie d'une perfusion de Provenge ou du contrôle. Le contrôle était constitué des cellules mononucléées autologues du sang périphérique non activées. Après progression de la maladie, les patients étaient traités, à la discrétion du médecin, avec d'autres traitements anticancéreux. Les patients du groupe témoin ont pu s'inscrire dans un protocole en ouvert et recevoir une thérapie cellulaire autologue expérimentale préparée à partir de cellules ayant été cryopréservées au moment où le produit de contrôle a été préparé.

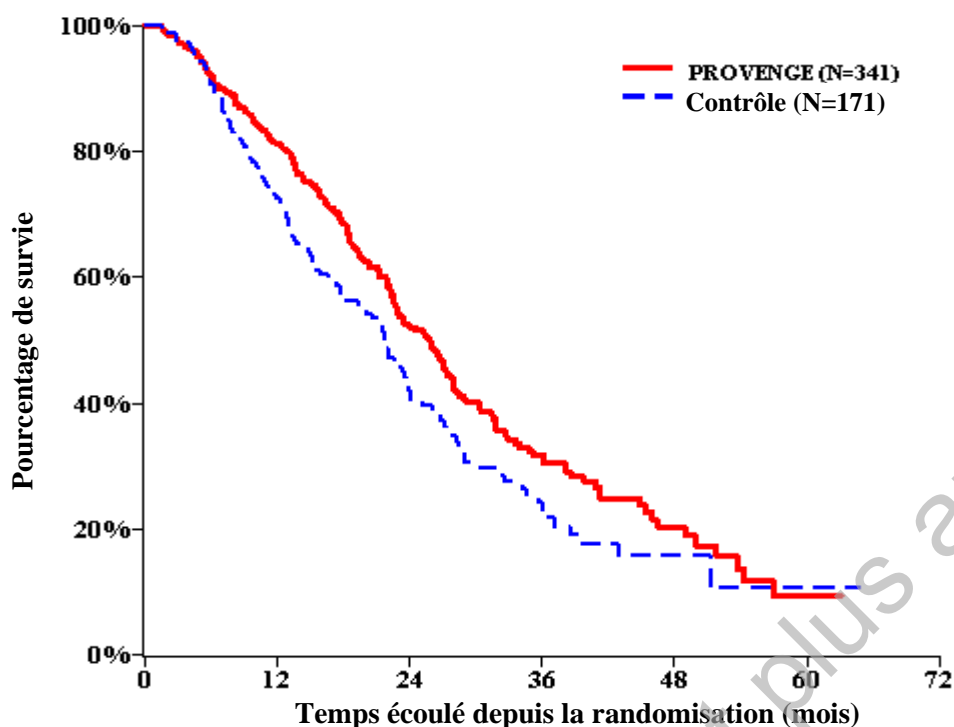
Étude IMPACT

L'étude IMPACT était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée et multicentrique chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration asymptomatique ou très peu symptomatique. Les patients éligibles avaient une maladie métastatique d'un tissu mou et/ou des os avec des preuves actuelles ou des antécédents de progression de la maladie concomitante à la castration chirurgicale ou médicale, comme en témoigne la progression sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et/ou une maladie des os ou d'un tissu mou avec un indice de performance ECOG (« Eastern Cooperative Oncology Group ») de 0 ou 1. Les critères d'exclusion comprenaient les métastases viscérales (foie, poumons ou cerveau), les épanchements pleuraux malins ou les ascites malignes, les fractures pathologiques des os longs, les fractures imminentes des os longs (érosion corticale sur les radiographies >50 %), la compression de la moelle épinière, des douleurs liées au cancer de la prostate allant de modérées à graves et l'utilisation de narcotiques pour le traitement de la douleur liée au cancer ainsi que les traitements par chimiothérapie effectués lors des 3 mois qui précèdent la randomisation. Le critère d'évaluation primaire était la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires étaient le temps jusqu'à la progression objective de la maladie, le temps jusqu'à la progression clinique et le temps de doublement du PSA (PSADT).

Au total 512 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir Provenge (n = 341) ou le produit utilisé comme contrôle (n = 171). L'âge médian était de 71 ans, 90 % des patients étaient de race caucasienne et tous avaient une espérance de vie d'au moins 6 mois. Trente-cinq pour cent des patients avaient subi une prostatectomie radicale, 54 % avaient reçu une radiothérapie locale, et 82 % avaient reçu le blocage androgénique combiné. Tous les patients avaient, à l'inclusion, des niveaux de testostérone <50 ng/mL. Quarante-huit pour cent des patients ont été traités par bisphosphonates et 18 % avaient reçu une chimiothérapie antérieure, incluant le docétaxel. Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient un indice de performance ECOG de 0, 75 %, avaient un score de Gleason ≤7, 44 %, présentaient une maladie du tissu osseux et des tissus mous, 48 % avaient uniquement une maladie des os, 7 % avaient uniquement une maladie des tissus mous et 43 % avaient plus de dix métastases osseuses.

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Provenge, avec une réduction de 22,5 % du risque de décès par rapport aux témoins (voir tableau 2 et figure 1). Chez les patients du bras témoin, 64 % ont ensuite reçu une thérapie cellulaire autologue expérimentale préparée à partir de cellules ayant été cryopréservées au moment où le produit de contrôle a été produit ; les patients n'ont pas été randomisés pour l'immunothérapie cellulaire autologue successive.

Figure 1 Courbe Kaplan-Meier de la survie globale, étude IMPACT



Une analyse rétrospective de sous-groupe a suggéré un effet plus important du traitement par Provenge chez les patients ayant à l'inclusion un PSA <22,1 ng/mL [HR = 0,521 (IC à 95 % : 0,309, 0,879)]. Les résultats intermédiaires ont été observés chez les patients ayant à l'inclusion un taux de PSA >22,1 à 50,1 ng/mL [HR = 0,685 (IC à 95 % : 0,431, 1,088)] et chez les patients avec un taux de PSA à l'inclusion >50,1 à 134,1 ng/mL [HR = 0,819 (IC à 95 % : 0,532, 1,262)]. Un effet plus limité du traitement a été observé chez ceux ayant à l'inclusion un taux de PSA >134,1 ng/mL [HR = 0,853 (IC à 95 % : 0,554, 1,315)].

Les analyses du temps jusqu'à la progression objective de la maladie, temps jusqu'à progression clinique, ou temps de doublement du PSA (PSADT) n'ont pas atteint la significativité statistique.

Études support

L'étude D9901 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée et multicentrique chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et sans douleur liée au cancer. Le critère d'évaluation primaire était le temps jusqu'à la progression de la maladie, lequel n'a pas atteint la significativité statistique. La survie globale n'était pas un critère d'évaluation de l'étude, mais une analyse préséparée. Les patients traités par Provenge avaient un avantage de survie statistiquement significatif par rapport aux témoins.

Une troisième étude, D9902A, de conception similaire à l'étude D9901, a pris fin avant l'achèvement du recrutement planifié sur la base des résultats du temps jusqu'à la progression de la maladie dans l'étude D9901. Le critère d'évaluation primaire était le temps jusqu'à la progression de la maladie et le critère d'évaluation secondaire était la survie globale. Aucun critère n'a atteint la significativité statistique.

Résumé des résultats de l'étude

Le tableau 2 présente les résultats de la survie globale observés dans IMPACT, l'étude D9901 et l'étude D9902A.

Tableau 2 Résumé de la survie globale (tous les patients comme randomisés)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provence (N = 341)	Témoin (N = 171)	Provence (N = 82)	Témoin (N = 45)	Provence (N = 65)	Témoin (N = 33)
Survie globale						
Médiane, mois (IC à 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 à 95 %)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
valeur p	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
Survie à 36 mois (%)	32 %	23 %	34 %	11 %	32 %	21 %

^a Hazard ratio et valeur p basés sur le modèle de Cox ajusté pour le PSA (ln) et la LDH (ln) et stratifié par l'utilisation des bisphosphonates, le nombre de métastases osseuses et le grade de Gleason primaire.

^b Hazard ratio basé sur le modèle de Cox non ajusté.

^c Valeur p basée sur un test du log-rank.

Abréviations : IC = intervalle de confiance

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Provenge dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Provenge est une thérapie cellulaire autologue. La nature de Provenge est telle que les études classiques sur la pharmacocinétique, l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ne sont pas applicables.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicologie, cancérogénicité, mutagénicité, et toxicité pour la reproduction n'ont pas été réalisées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Lactate de sodium
Chlorure de potassium
Chlorure de calcium

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Dans le conteneur isotherme

18 heures.

Après retrait du conteneur isotherme

Le médicament doit être immédiatement utilisé. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation ne doivent pas dépasser 3 heures à température ambiante (25 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la poche dans le conteneur isotherme pour maintenir une température de conservation appropriée (2 °C-8 °C) jusqu'à la perfusion.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler le conteneur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation, l'administration ou la greffe

Dispersion de 250 mL dans une poche (polyoléfine trilaminé permettant les échanges gazeux avec 3 ports échantillon (2 ports pour aiguille et 1 port avec tube scellé)).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Provence est destiné uniquement à un usage autologue. L'identité du patient doit être confrontée aux informations uniques et essentielles du patient situées sur la poche de perfusion et sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final avant perfusion.

Provence n'est pas testé pour la transmission d'agents infectieux. Le produit issu de la leucaphérèse du patient est testé pour la transmission d'agents infectieux en accord avec les exigences applicables des états membres. Cependant, comme Provence est un produit autologue, un test positif n'exclut pas la production du produit. Par conséquent, le produit issu de la leucaphérèse du patient et Provence peuvent comporter un risque de transmission de maladies infectieuses aux professionnels de santé qui manipulent le produit. En conséquence, les professionnels de santé doivent appliquer les précautions appropriées lors de la manipulation du produit issu de la leucaphérèse du patient ou de Provence (voir rubrique 4.4).

Instructions pour la manipulation :

Avant de manipuler ou d'administrer Provence

- Provence est expédié directement à l'établissement médical où la perfusion sera administrée. La poche de perfusion est placée à l'intérieur d'un conteneur isotherme en polyuréthane et emballé dans le carton d'emballage pour expédition. Le conteneur isotherme et les poches de gel à l'intérieur sont conçus pour maintenir la température de transport et de stockage approprié pour Provence jusqu'à la perfusion- Ne pas irradier.
- Le carton d'emballage extérieur pour expédition doit être ouvert afin de vérifier le produit et les étiquettes spécifiques au patient situées sur la partie supérieure du conteneur isotherme. Ne pas extraire ce conteneur isotherme du carton pour expédition, ni ouvrir le couvercle du conteneur isotherme, jusqu'à ce que le patient soit prêt pour la perfusion.

Préparation de la perfusion

Prenez soin de garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.

Ce qu'il faut vérifier avant la perfusion

- s'assurer que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a reçu le formulaire de notification de mise à disposition du produit final contenant les identifiants du patient, la date et l'heure de péremption, ainsi que le statut de la mise à disposition (approuvé ou rejeté pour perfusion).
- Avant la perfusion, il est nécessaire de s'assurer que l'identité du patient correspond aux informations uniques et essentielles du patient reportées sur la poche Provence et sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final.

- Lorsque le patient est prêt pour la perfusion et que le formulaire de notification de mise à disposition du produit final portant la mention APPROUVÉ a été reçu, la poche Provenge peut être retiré du récipient isotherme et inspecté pour d'éventuelles fuites, dommages extérieurs, particules étrangères, ou amas/caillots.
- Le contenu de la poche sera légèrement opalescent, de couleur crème à rose. Mélanger délicatement et remettre en suspension le contenu de la poche, en contrôlant la présence d'amas ou de caillots. Les petits amas de matériel cellulaire doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement.
- Si la poche Provenge présente des fuites, si elle est endommagée ou si des particules ou des amas persistent dans la poche après l'avoir mélangé manuellement et délicatement, le produit **ne doit pas être utilisé**.

Administration

- La perfusion doit commencer avant la date et l'heure de péremption indiquées sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final et l'étiquette de la poche. **Ne pas commencer la perfusion si Provenge a expiré.**
- Seul l'un des 2 ports pour aiguille doit être utilisé et ne doit pas être ouvert avant l'administration afin d'éviter toute contamination.
- Provenge est perfusé sur une période d'environ 60 minutes grâce à une aiguille de gros calibre appropriée à la transfusion de globules rouges. Ce système de perfusion périphérique est couramment utilisé dans la pratique clinique pour la transfusion de composants sanguins. **Ne pas utiliser un filtre à cellules pour perfusion.** L'ensemble du volume de la poche doit être perfusé.
- Si la perfusion de Provenge doit être interrompue, elle ne devra pas être reprise si la poche de perfusion a été maintenue à température ambiante (25 °C) pendant plus de 3 heures.

Après la perfusion

- À la fin de la perfusion, l'étiquette spécifique du patient sur la poche de perfusion doit être retirée et collée sur le dossier du patient.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Royaume-Uni

Tél : (0)20 7554 2222
Télécopie : (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/867/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Pays-Bas

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de Provenge dans chaque État membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'accorder sur le contenu et le format des supports pédagogiques avec l'autorité nationale compétente. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit aussi s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur toutes les exigences en matière de vérification préalable des centres d'aphérèse et des cours de formation pour les professionnels de la santé sur l'utilisation de Provenge.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les professionnels de la santé susceptibles de prescrire ou d'utiliser Provenge disposent des éléments suivants :

1. Le Résumé des Caractéristiques du Produit
2. Le support pédagogique destiné aux professionnels de la santé
3. Les listes de contrôle du traitement Provenge
4. Les feuilles de soins des cathéters d'aphérèse
5. Les supports pédagogiques pour les patients
6. La carte d'alerte patient pour enregistrer la date de la leucaphérèse prévue et les dates de perfusion

Le matériel pédagogique pour les professionnels de la santé comprendra les éléments clés suivants :

- Le Formulaire d'achèvement de la formation, validé avec l'autorité nationale compétente,
- La sélection des patients pour le traitement avec Provenge,
- Les Exigences spécifiques pour le traitement et l'administration de Provenge,
- Les Exigences de la chaîne de traçabilité,
- La nécessité de fournir aux patients le matériel pédagogique prévu et de leur expliquer comment utiliser la carte de surveillance du patient,
- L'existence du registre européen des patients traités pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et comment y insérer les patients.

Le support pédagogique pour les patients et/ou l'auxiliaires de vie devra expliquer :

- Le processus de leucaphérèse.
- Le processus de traitement par Provenge.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Pour établir et maintenir un registre observationnel à l'échelle de l'UE des hommes atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour évaluer la survie globale, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'infarctus du myocarde après un traitement avec Provenge et d'autres risques identifiés et potentiels (étude observationnelle P13-1)	Soumission de protocole de l'étude avec le premier PSUR Données intermédiaires présentées dans chaque PSUR Rapport final de l'étude avant le 31 décembre 2018
Pour fournir des données du registre observationnel aux États-Unis (PROCEED, étude P10-3)	Données intermédiaires présentées dans chaque PSUR Rapport final de l'étude avant le 30 septembre 2016
Pour présenter les résultats de l'étude P-11, étude randomisée, en double aveugle évaluant Provenge <i>versus</i> placebo chez des patients atteints de cancer	Rapport final de l'étude avant le 31 décembre 2020

de la prostate non-métastatique qui présentent une augmentation du PSA après prostatectomie radicale	
<p>Pour mener l'étude P12-1 visant à évaluer les caractéristiques prédictives de résultats positifs à l'imagerie pour des métastases à distance chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration. L'étude devrait fournir un résumé des caractéristiques du patient à l'inclusion y compris le taux du PSA et son temps de doublement, le nombre de patients qui développent une maladie métastatique, les traitements ultérieurs reçus après le diagnostic de la maladie métastatique et les paramètres d'efficacité après les thérapies subséquentes, y compris progression du taux de PSA, survie sans progression du taux de PSA, temps jusqu'à la ligne de traitement suivante et survie globale.</p>	<p>Soumission de protocole d'étude sous un délai de 1 mois après l'autorisation Ajournement annuel sur les résultats de l'étude Rapport final de l'étude avant le 31 décembre 2019</p>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CONTENEUR ISOTHERME EN POLYURÉTHANE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROVENGE dispersion de 50×10^6 cellules CD54⁺/250 mL pour perfusion.

Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Une poche contient des cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (phosphatase acide prostatique-facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), incluant un minimum de 50×10^6 cellules autologues CD54⁺.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium

Lactate de sodium

Chlorure de potassium

Chlorure de calcium

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Mélanger délicatement et remettre en suspension le contenu de la poche.

Lire la notice avant utilisation.

Pour perfusion intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à l'usage autologue.

Ne pas retirer pas le couvercle supérieur isotherme et ne pas ouvrir la boîte isotherme jusqu'à ce que les deux conditions suivantes soient réunies :

- Le formulaire de notification de mise à disposition attestant que le produit a été APPROUVÉ a été fourni
- Le patient est arrivé sur les lieux et est prêt pour la perfusion

Ne pas commencer la perfusion si le produit est périmé, après 3 heures à température ambiante (25 °C), ou si des particules/amas sont visibles malgré un mélange manuel délicat

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP Date {JJ mois AAAA}, EXP Time {hh: mm}, fuseau horaire

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver la poche dans le conteneur isotherme pour maintenir une température de conservation appropriée (2 °C-8 °C) jusqu'à la perfusion.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler le conteneur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dendreon UK Ltd
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/867/001

13. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot/CI {numéro de traçabilité du lot du produit }

Prénom, Initiale, Nom de famille {nom du patient }

DDN {date de Naissance du patient }

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

POCHE DE PERFUSION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROVENGE dispersion de 50×10^6 cellules CD54⁺/250 mL pour perfusion.

Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Une poche contient des cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (phosphatase acide prostatique-facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), incluant un minimum de 50×10^6 cellules autologues CD54⁺.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium

Lactate de sodium

Chlorure de potassium

Chlorure de calcium

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Mélanger délicatement et remettre en suspension le contenu de la poche.

Lire la notice avant utilisation.

Pour perfusion intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Réservé à l'usage autologue

Ne pas commencer la perfusion si le produit est périmé, après 3 heures à température ambiante (25 °C), ou si des particules/amas sont visibles malgré un mélange manuel délicat.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP Date {JJ mois AAAA}, EXP Time {hh: mm}, fuseau horaire

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver la poche dans le conteneur isotherme pour maintenir une température de conservation appropriée (2 °C-8 °C) jusqu'à la perfusion.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler le conteneur

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dendreon UK Ltd
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMERO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot/CI { numéro de traçabilité du lot du produit }

Prénom, Initiale, Nom de famille { nom du patient }

DDN { date de Naissance du patient }

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information du patient

Provenge 50 x 10⁶ cellules CD54⁺/250 mL dispersion pour perfusion

Cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées par PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Provenge et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Provenge
3. Comment prendre Provenge
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Provenge
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Provenge et dans quel cas est-il utilisé

Provenge est utilisé pour contrôler votre cancer de la prostate. Il se compose de cellules immunitaires (qui font partie du système de défense de votre organisme) obtenues à partir de votre propre sang (également appelées cellules immunitaires autologues). Ces cellules immunitaires sont ensuite mélangées avec un antigène (une protéine en mesure de stimuler votre système immunitaire) dans un laboratoire de production spécifique. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse en goutte-à-goutte (perfusion), Provenge fonctionne en enseignant à vos cellules immunitaires à reconnaître et attaquer les cellules cancéreuses de la prostate.

Provenge est utilisé comme traitement pour le cancer de la prostate qui s'est propagé en dehors de la prostate sauf au foie, aux poumons ou au cerveau, et qui ne répond plus aux médicaments qui abaissent le taux de l'hormone masculine, appelée testostérone, chez les patients pour lesquels un traitement par chimiothérapie n'est pas indiqué.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Provenge

Ne prenez jamais Provenge

si vous êtes allergique (hypersensible) au principe actif ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin si vous présentez l'une des conditions énumérées ci-dessous car vous devrez être étroitement surveillé pendant et après la perfusion :

- Une infection affectant tout votre corps (par exemple, un sepsis, mis en évidence par une température élevée, une augmentation du rythme cardiaque ou de la respiration)

- Un antécédent d'accident cérébrovasculaire
- Une maladie cardiaque, y compris une obstruction des vaisseaux sanguins qui pourraient conduire à une crise cardiaque
- Si vous êtes immunodéprimé (les capacités de votre système immunitaire à combattre les infections sont limitées) ou si vous prenez des médicaments immunosuppresseurs (tels que ceux utilisés pour traiter ou prévenir le rejet d'organe et certains médicaments utilisés pour traiter l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse).
- Si vous êtes sous régime contrôlé en sodium/potassium et que vous souffrez d'une réduction de la fonction rénale.

Votre médecin peut décider que Provenge n'est pas adapté pour vous à cause de l'une ou plusieurs de ces conditions.

Le **premier jour suivant la perfusion**, Provenge peut provoquer des réactions liées à la perfusion telles que :

- Une température élevée, frissons, difficultés respiratoires
- Une sensation de malaise (nausées ou vomissements)
- Une fatigue
- Une augmentation du rythme cardiaque ou de la pression artérielle, une pression artérielle basse, des évanouissements.

Afin de réduire ces réactions, votre médecin peut vous suggérer de prendre du paracétamol et un médicament antihistaminique environ 30 minutes avant votre traitement par Provenge.

Si vous avez des **réactions graves au cours de** la perfusion, votre médecin peut soit ralentir la perfusion soit l'interrompre. Vous pourriez également recevoir d'autres médicaments si nécessaire. Informez le médecin ou l'infirmière si vous ne vous sentez pas bien pendant la perfusion.

Provenge est produit spécifiquement pour vous, à partir de votre propre sang, et il ne doit pas être utilisé par quiconque autre que vous-même.

Provenge subit de nombreux tests avant son utilisation pour démontrer sa stérilité. Comme il doit vous être administré peu de temps après avoir été produit, les résultats de stérilité finale de Provenge peuvent donc ne pas toujours être disponibles avant l'administration de la perfusion de Provenge. Si les résultats finaux montrent que le médicament n'était pas stérile, votre médecin sera informé et vous serez étroitement surveillé pour tout signe d'infection et vous serez traité en conséquence.

Lorsque Provenge ne peut être administré

Dans certains cas, vous pourriez ne pas être en mesure de recevoir une des perfusions de Provenge prévue. Cela peut être dû à un certain nombre de raisons, par exemple :

- un problème lorsque les cellules de votre sang sont prélevées pour la production de Provenge,
- un nombre insuffisant de cellules du bon type pour produire le médicament,
- une contamination du produit,
- un retard dans le transport de Provenge vers la clinique où vous recevrez votre traitement,
- un endommagement du produit lorsqu'il arrive à la clinique; par exemple, si la poche contenant le produit fuit, ou si les cellules ont formé des amas qui ne peuvent pas être dispersés.

Dans de tels cas, si votre médecin décide que le traitement doit être poursuivi, il ou elle prendra les dispositions nécessaires pour réaliser d'autres prélèvements de vos cellules sanguines (leucaphérèse) le processus de production sera répété (voir les informations sur la leucaphérèse en rubrique 3). Lors des essais cliniques, environ un quart des patients ont eu besoin de plus de 3 procédures de leucaphérèse pour pouvoir recevoir 3 perfusions de Provenge.

Enfants et adolescents

Provengé ne doit être utilisé que chez les hommes. Il ne devrait pas être administré aux enfants ou aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Provengé

Informez votre médecin ou votre infirmière si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les médicaments à base de plantes.

Provengé est conçu pour stimuler votre système immunitaire et, par conséquent, il peut ne pas être approprié d'être traité par Provengé si vous prenez actuellement d'autres traitements qui pourraient affecter la capacité de votre système immunitaire à répondre à Provengé, par exemple des médicaments immunosuppresseurs tels que ceux utilisés pour traiter ou prévenir le rejet d'organes et certains médicaments utilisés pour traiter l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.

Si vous avez besoin d'une vaccination pendant que vous recevez Provengé, vous devez d'abord en discuter avec votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Provengé ne doit être utilisé que chez les hommes. Les effets de Provengé sur la fertilité masculine ne sont pas connus à ce jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir fatigué, vous évanouir, avoir des vertiges, des maux de tête ou des frissons après avoir reçu votre perfusion de Provengé. Si cela se produit, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux.

Provengé contient du sodium et du potassium

Ce médicament contient :

- environ 800 mg de sodium par perfusion. À prendre en considération chez les patients avec des problèmes cardiaques ou ceux sous régime hyposodique.
- environ 45 mg de potassium par perfusion. À prendre en considération chez les patients atteints d'une réduction de la fonction rénale ou chez les patients sous régime contrôlé en potassium.

3. Comment prendre Provengé

Provengé ne peut être administré que par un médecin ou une infirmière qui ont été formés à l'utilisation de ce médicament. Des informations pratiques pour la manipulation et l'administration de Provengé destinées au médecin ou à l'infirmière se trouvent à la fin de cette notice.

Comme Provengé est produit à partir de vos propres cellules sanguines, vos cellules seront recueillies environ 3 jours avant chaque perfusion prévue. Cette procédure prendra 3 à 4 heures (voir rubrique « Étapes avant le traitement Provengé » ci-dessous). Votre sang sera analysé avant le recueil (voir rubrique « Analyses » ci-dessous).

Étapes avant le traitement Provengé

1. La première étape de votre traitement Provengé est de recueillir vos cellules sanguines afin de produire votre perfusion personnelle de Provengé. Ceci implique une procédure appelée **leucaphérèse** qui consiste à extraire les globules blancs de votre sang, généralement par une des veines de vos bras. Un appareil est utilisé pour prélever du sang d'un bras, extraire les globules blancs et vous restituer le reste du sang, le plus souvent dans l'autre bras. Cette procédure dure généralement 3 à 4 heures. Vous devrez subir cette procédure au moins 3 fois, environ 3 jours avant chacune de vos 3 perfusions de traitement Provengé.

2. La deuxième étape est d'envoyer vos cellules recueillies à un centre de production spéciale où elles sont mise en contact avec un antigène pour les préparer pour votre perfusion.

Analyses

Avant, ou le jour même où vos cellules sanguines sont collectées, un échantillon de sang vous sera prélevé pour réaliser une numération formule sanguine (NFS). Cette analyse permettra de déterminer si vous avez suffisamment de cellules sanguines pour permettre d'effectuer la procédure de leucaphérèse en toute sécurité. En outre, votre sang sera analysé pour la présence de virus spécifiques (par exemple le VIH-1, VIH-2, hépatite B et hépatite C). Ces tests sont une exigence légale et permettent de s'assurer que vos cellules sanguines peuvent être manipulées en toute sécurité par les professionnels de santé impliqués dans le traitement. Vous devrez peut-être effectuer d'autres NFS au cours de votre traitement, conformément aux pratiques en vigueur localement dans votre pays. Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur les analyses de votre sang, veuillez s'il vous plaît en parler à votre médecin ou à une infirmière.

Comment Provenge est administré, durée du traitement

Votre médecin peut vous suggérer de prendre du paracétamol et un médicament antihistaminique environ 30 minutes avant la perfusion afin de réduire les réactions possibles à Provenge.

Votre traitement Provenge sera administré par un goutte à goutte (perfusion) dans une de vos veines (voie intraveineuse).

Vous recevrez au total 3 perfusions de Provenge à intervalles d'environ 2 semaines.

La première perfusion de Provenge sera administrée environ 3 jours après le recueil de vos cellules et durera environ 1 heure (voir également rubrique 2 « Mises en garde et précautions d'emploi »). Vous serez surveillé avant et pendant la perfusion. Si votre perfusion de Provenge doit être interrompue pour une raison quelconque, votre médecin ne sera pas en mesure de redémarrer la perfusion si le médicament a été maintenu à température ambiante pendant plus de 3 heures.

Après la perfusion, vous serez surveillé et suivi pendant au moins 30 à 60 minutes, après quoi, vous pourrez rentrer chez vous.

Votre traitement impliquera au moins 6 visites sur le site de prélèvement des cellules et/ou en clinique. Vous pourriez avoir besoin d'une ou plusieurs visites supplémentaires afin d'effectuer des analyses de sang avant votre procédure de leucaphérèse (en fonction des pratiques habituelles de la clinique où vous recevez votre traitement), ou votre sang pourra être analysé lors de vos visites pour la leucaphérèse :

Visite 1 - Prélèvement des cellules du sang (leucaphérèse)

Visite 2 - Perfusion Provenge

Visite 3 - Prélèvement des cellules du sang (leucaphérèse)

Visite 4 - Perfusion Provenge

Visite 5 - Prélèvement des cellules du sang (leucaphérèse)

Visite 6 - Perfusion Provenge

Votre médecin vous indiquera un calendrier pour les prélèvements de vos cellules et les rendez-vous pour les perfusions. Ce calendrier sera ajouté à votre carte d'alerte patient que vous devrez apporter à chaque rendez-vous.

Omission de traitement

Il est très important que vous arriviez à l'heure à vos rendez-vous. Si vous manquez un rendez-vous et ne pouvez pas recevoir votre perfusion de Provenge ; elle ne sera plus utilisable. Votre médecin travaillera avec vous pour programmer de nouveaux rendez-vous pour la collecte de nouvelles cellules et la perfusion.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmière.

4. Effets indésirables éventuels de Provenge

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont décrits ci-dessous :

Effets indésirables liés à la perfusion

Pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent, vous pouvez développer des symptômes très communs comme des frissons, de la fièvre, de la fatigue, une sensation de faiblesse, des maux de tête, vous sentir mal (nausée), des vomissements, des douleurs musculaires et des étourdissements. Les symptômes fréquents comprennent des épisodes d'évanouissement, une décoloration bleuâtre de la peau, des lèvres et/ou du lit des ongles due à de faibles niveaux d'oxygène dans le sang, une respiration sifflante, une hypertension ou une hypotension artérielle et des difficultés respiratoires.

Informez votre médecin ou votre infirmière si vous développez l'un de ces symptômes, car il pourrait être nécessaire de ralentir ou d'arrêter la perfusion. Vous pourriez également recevoir d'autres médicaments si nécessaire.

Si vous ressentez un des effets secondaires suivants **plusieurs jours après** la perfusion, **contactez immédiatement un médecin** :

- essoufflement, respiration sifflante, étourdissements, éruption cutanée ou fièvre.

Infection

Informez votre médecin si après votre traitement par Provenge vous avez des symptômes d'infection, par exemple, de la fièvre ou une température élevée supérieure à 38 °C, des frissons, un rythme cardiaque rapide, une respiration rapide, des étourdissements en lorsque vous vous levez, une confusion ou des nausées/vomissements.

Accident vasculaire cérébral

Contactez immédiatement un médecin si vous avez une perte soudaine de vision d'un oeil, des difficultés pour parler, des engourdissements et/ou une faiblesse affectant un côté du corps, car tous ces symptômes peuvent être des symptômes d'un accident vasculaire cérébral.

Attaque cardiaque

Contactez immédiatement un médecin si vous ressentez une douleur au thorax, une douleur dans le bras gauche et/ou un essoufflement, car tous ces symptômes peuvent être des symptômes d'une attaque cardiaque.

D'autres effets indésirables avec Provenge comprennent :

Effets indésirables très fréquents (affectant plus d'1 patient sur 10) :

- douleur
- douleur articulaire ou arthralgie
- picotement, engourdissement ou sensation anormale (paresthésie) autour des lèvres, dans la bouche ou dans les bras et/ou les jambes pendant la procédure de leucaphérèse
- spasmes musculaires, douleur thoracique et hypotension artérielle au cours de la procédure de leucaphérèse (causés par un médicament (citrate) utilisé pour prévenir la coagulation du sang).
- anémie (diminution du nombre de globules rouges) due à la procédure de leucaphérèse

Effets indésirables fréquents (affectant jusqu'à 1 patient sur 10) :

- maladie pseudo-grippale
- douleur abdominale
- tremblement

- éruption cutanée, y compris de un urticaire ou démangeaisons
- sudation excessive
- bactéries dans le sang (bactériémie)
- diminution de la sensibilité au toucher ou à la stimulation (hypoesthésie)
- tassement d'une vertèbre de la colonne vertébrale (compression de la moelle épinière)
- battements cardiaques irréguliers ou rapides
- accident vasculaire cérébral (attaque)
- symptômes temporaires d'un accident vasculaire cérébral
- sang dans l'urine
- douleur à la poitrine
- diminution des plaquettes sanguines due à la procédure de leucaphérèse

Effets indésirables peu fréquents (affectant jusqu'à 1 patient sur 100) :

- grave infection du sang (sepsis)
- grave infection du sang due à un cathéter contaminé (sepsis sur cathéter)
- infection due à un cathéter contaminé (infection relative au cathéter)
- infection cutanée ou de la zone où le goutte à goutte de perfusion a été inséré
- crise cardiaque
- symptômes de crise cardiaque
- augmentation d'un type de globules blancs appelés éosinophiles
- réaction au site de perfusion (une réaction de la zone cutanée où le goutte à goutte de perfusion a été inséré)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Provenge

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date et l'heure de péremption qui sont indiquées sur le conteneur isotherme et sur la poche de perfusion.

Conserver la poche dans le conteneur pour maintenir une température de conservation appropriée (2 °C-8 °C) jusqu'à la perfusion. Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler le conteneur.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après avoir retiré le conteneur isotherme. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le temps et les conditions de conservation ne doivent pas dépasser 3 heures à température ambiante (25 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Étant donné que ce médicament vous sera administré par un médecin ou une infirmière qualifié(e), ils sont responsables de l'élimination correcte du produit. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Provenge

La **substance active** de Provenge est constituée par les cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées avec PAP-GM-CSF (phosphatase acide prostatique-facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages), incluant un minimum de 50×10^6 cellules autologues CD54+.

Les **autres composants** sont le chlorure de sodium, le lactate de sodium, le chlorure de potassium, et le chlorure de calcium.

Qu'est-ce que Provenge, et contenu de l'emballage extérieur

Provenge est une dispersion légèrement opalescente de couleur crème à rose et est livré dans une poche en plastique avec 3 ports échantillon.

Chaque poche Provenge contient un traitement individuel par perfusion et le conteneur ne sera ouvert que lorsque vous serez prêt à recevoir votre traitement. Votre médecin ou votre infirmière confirmera que votre identité (nom et date de naissance) correspond aux informations fournies avec le conteneur de Provenge.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Royaume-Uni
Tel : (0)20 7554 2222
Télécopie : (0)20 7554 2201
dendreonuk@dendreon.com

Fabricant

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Informations pratiques pour les professionnels de santé sur la manipulation et l'administration de la dispersion pour perfusion Provenge

Provenge doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté lors du traitement médical du cancer de la prostate et dans un environnement assurant la disponibilité de matériel de réanimation.

Il est important que vous lisiez l'intégralité du contenu de cette procédure avant d'administrer Provenge.

Dose et déroulement du traitement

Une poche de Provenge contient des cellules mononucléées autologues du sang périphérique activées avec PAP-GM-CSF incluant un minimum de 50×10^6 cellules autologues CD54⁺.

Le traitement recommandé est de 3 doses à environ 2 semaines d'intervalle. Chaque dose de PROVENGE est précédée d'une procédure standard de leucaphérèse environ 3 jours avant la date prévue pour la perfusion. Avant la première procédure de leucaphérèse, une numération formule sanguine (NFS) doit être effectuée. Des NFS supplémentaires pourront être effectuées ultérieurement conformément aux exigences locales.

Instructions pour la manipulation

Avant de manipuler ou d'administrer Provenge

- Provenge est expédié directement à l'établissement médical où la perfusion sera administrée. La poche de perfusion est placée à l'intérieur d'un conteneur isotherme en polyuréthane et emballé dans le carton d'emballage pour expédition. Le conteneur isotherme et les poches de gel à l'intérieur sont conçus pour maintenir la température de transport et de stockage approprié pour Provenge jusqu'à la perfusion- Ne pas irradier.
- Le carton d'emballage extérieur pour expédition doit être ouvert afin de vérifier le produit et les étiquettes spécifiques au patient situées sur la partie supérieure du conteneur isotherme. Ne pas extraire ce conteneur isotherme du carton pour expédition, ni ouvrir le couvercle du conteneur isotherme, jusqu'à ce que le patient soit prêt pour la perfusion.
- Provenge est préparé à partir de sang humain du patient et n'est pas testé pour la transmission d'agents infectieux. Le produit issu de la leucaphérèse du patient est testé pour la transmission d'agents infectieux en accord avec les exigences locales applicables. Cependant, comme Provenge est un produit autologue, un test positif n'exclut pas la fabrication du produit. Par conséquent, Provenge peut présenter un risque de transmission de virus infectieux (VIH 1 et 2, hépatite B et C) pour les professionnels de la santé qui manipulent le produit. En conséquence, les professionnels de santé doivent appliquer les précautions appropriées lors de la manipulation du produit issu de la leucaphérèse du patient ou de Provenge.

Préparation de la perfusion

- Prenez soin de garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.

Ce qu'il faut vérifier avant la perfusion

- Il faut s'assurer que le formulaire de notification de mise à disposition du produit final contenant les identifiants du patient, la date et l'heure de péremption, ainsi que le statut de la mise à disposition (approuvé pour la perfusion ou rejeté), a été reçu en provenance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- Avant la perfusion, il est nécessaire de s'assurer que l'identité du patient correspond aux informations uniques et essentielles du patient sur la poche Provenge et sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final.
- Une fois que le patient est prêt à recevoir la perfusion et que le formulaire de notification de mise à disposition du produit final portant la mention APPROUVÉ a été reçu, la poche Provenge pourra être retirée du récipient isotherme et inspectée pour d'éventuelles fuites, dommages externes, présence de particules étrangères, ou amas/caillots.
- Le contenu de la poche sera légèrement opalescent, de couleur crème à rose. Mélanger délicatement et remettre en suspension le contenu de la poche, en contrôlant la présence de particules, d'amas ou de caillots. Les petits amas de matériel cellulaire doivent être dispersés en les mélangeant délicatement manuellement.
- Si la poche Provenge présente des fuites, si elle est endommagée ou si des amas persistent dans la poche après l'avoir mélangé manuellement délicatement, le produit **ne doit pas être utilisé**.

Administration

- La perfusion doit commencer avant la date et l'heure de péremption indiquées sur le formulaire de notification de mise à disposition du produit final et l'étiquette de la poche. **Ne pas commencer la perfusion si Provenge a expiré.**
- Seul l'un des 2 ports pour aiguille doit être utilisé et ne doit pas être ouvert avant l'administration afin d'éviter toute contamination.
- Provenge est perfusé sur une période d'environ 60 minutes grâce à une aiguille de gros calibre appropriée à la transfusion de globules rouges. Ce système de perfusion périphérique est couramment utilisé dans la pratique clinique pour la transfusion de composants sanguins. **Ne pas utiliser un filtre à cellules pour perfusion.** L'ensemble du volume de la poche doit être perfusé.
- Si la perfusion de Provenge doit être interrompue, elle ne devra pas être reprise si la poche de perfusion a été maintenue à température ambiante (25 °C) pendant plus de 3 heures.

Après la perfusion

- À la fin de la perfusion, l'étiquette spécifique du patient située sur la poche de perfusion doit être retirée et collée sur le dossier du patient.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

IMPORTANT - Ne pas perfuser Provenge si

- Vous n'avez pas reçu le formulaire de notification de mise à disposition du produit final.
- Le formulaire de notification de mise à disposition du produit final porte la mention REJETÉ.
- La date et l'heure d'expiration sont dépassées.
- Les informations uniques et essentielles du patient sur la poche de perfusion ne correspondent pas à celles du patient prévu.
- L'intégrité du produit a été violée en une quelconque manière (la poche de perfusion est endommagée, fuit, ou des particules/amas restent dans la poche après un mélange manuel délicat).

Durée de conservation et précautions particulières de conservation :

Provenge a une durée de conservation de 18 heures dans le conteneur isotherme qui est expédié à l'établissement médical où la perfusion sera administrée. Conserver la poche dans le conteneur isotherme pour maintenir une température de conservation appropriée (2 °C-8 °C) jusqu'à la perfusion. Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler le conteneur.

Après le retrait du conteneur isotherme, Provenge doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation ne doivent pas dépasser 3 heures à température ambiante (25 °C).

Élimination :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.