

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek više nije odobren

▼ Ovaj je lijek predmet dodatnog ispitivanja. To će omogućiti brzu identifikaciju novih podataka o sigurnosti. Zdravstveni djelatnici dužni su prijaviti svaku sumnju na nuspojavu. Za uputu o tome kako prijaviti nuspojavu, vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ stanica/250 mL disperzija za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (Sipuleucel-T).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna vrećica sadrži autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (prostatična kisela fosfataza i čimbenik poticanja rasta kolonija granulocita i makrofaga), s najmanje 50 x 10⁶ autolognih CD54⁺ stanica.

Stanični sastav i broj stanica po dozi lijeka Provenge varira ovisno o učinkovitosti leukaferenze u bolesnika. Osim antigen prezentirajućih stanica (APC), konačni proizvod također sadrži T stanice, B stanice, stanice prirodne ubojice (NK stanice) i druge stanice.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži približno 800 mg natrija i 45 mg kalija po infuziji.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Disperzija je blago mutna, kremaste do ružičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Provenge je indiciran za liječenje asimptomatskog ili minimalno simptomatskog metastatskog (nevisceralnog) raka prostate rezistentnog na kastraciju u odraslih muškaraca u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Provenge se mora primijenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka prostate i u okruženju s osiguranim pristupom opremi za reanimaciju.

Doziranje

Jedna doza lijeka Provenge sadrži najmanje 50 x 10⁶ autolognih CD54⁺ stanica aktiviranih PAP-GM-CSF-om, suspendiranih u 250 mL Ringerove otopine s laktatom, u zatvorenoj, poliolefinskoj vrećici posebno označenoj za svakog bolesnika.

Preporučeni protokol liječenja uključuje 3 doze u intervalima od otprilike 2 tjedna. Svako dozi lijeka

Provenge prethodi standardni postupak leukaferenze otprilike 3 dana prije predviđenog datuma infuzije. Prije prvog postupka leukaferenze, potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku (KKS) čije vrijednosti moraju biti u okvirima prihvatljivim za ustanovu. Dodatna ispitivanja KKS mogu se provedesti ovisno o zahtjevima ustanove.

Ako bolesnik iz bilo kojeg razloga ne može primiti predviđenu infuziju lijeka Provenge, bit će potrebno ponoviti postupak leukaferenze ukoliko se liječenje želi nastaviti. Bolesnike je potrebno upozoriti na tu mogućnost prije početka liječenja. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 25,4% bolesnika liječenih lijekom Provenge bilo je potrebno provesti više od 3 postupka leukaferenze u svrhu primanja 3 infuzije. Prema postmarketinškom iskustvu u više od 5000 liječenih bolesnika, ta incidencija iznosi približno 19% (vidjeti dio 4.4). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, interval doziranja iznosio je 1 - 15 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Premedikacija

Akutne infuzijske reakcije, kao što su zimica, umor, vrućica, mučnina i bol u zglobovima često su zabilježene u kliničkim ispitivanjima. Za ublažavanje takvih reakcija, u kliničkim ispitivanjima prije infuzije primijenjivana je premedikacija koje je sadržavala paracetamol i antihistaminike.

Za umanjivanje potencijalnih akutnih infuzijskih reakcija kao što su zimica i /ili vrućica, preporučuje se oralna premedikacija bolesnika paracetamolom i antihistaminikom oko 30 minuta prije primjene lijeka Provenge. Doze paracetamola i antihistaminika trebaju biti u skladu s lokalnom praksom.

U slučaju primjene premedikacije, potrebno je uzeti u obzir opće stanje bolesnika i moguće kontraindikacije/interakcije.

Prilagodba doze

U slučaju akutne reakcije na infuziju, infuziju je moguće zaustaviti ili usporiti, ovisno o težini reakcije. U slučaju potrebe nužno je primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, koje može uključivati paracetamol, intravenske blokatore H1 i/ili H2 receptora te niske doze intravenskog petidina.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 23,8% bolesnika liječenih lijekom Provenge zbog reakcije na infuziju bilo je potrebno primijeniti opioide (jedna doza petidina) na dan infuzije (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

U slučaju da je potrebno zaustaviti infuziju lijeka Provenge, infuziju se ne smije nastaviti ako je infuzijska vrećica bila držana na sobnoj temperaturi (25°C) dulje od 3 sata (vidjeti dio 6.3).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Provenge nije ispitan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. U tih bolesnika nema posebnih preporuka za prilagodbu doze lijeka.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili hiperkalijemijom i/ili bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom kalija

Provenge nije ispitan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Udio kalija po infuziji potrebno je kontrolirati u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili bolesnika na prehrani s kontroliranim unosom kalija. Hiperkalijemiju je potrebno korigirati prije primjene lijeka Provenge (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Provenge u pedijatrijskoj populaciji u djece i adolescenata u dobi do 18 godina u indikaciji asimptomatskog ili minimalno simptomatskog metastatskog (nevisceralnog)

raka prostate rezistentnog na kastraciju u odraslih muškaraca u kojih kemoterapija još nije klinički indicirana.

Način primjene

Provenge je namijenjen isključivo za autolognu primjenu putem intravenske infuzije.

Provenge je potrebno primijenjivati intravenski tijekom otprilike 60 minuta. Potrebno je infundirati cijeli sadržaj vrećice. Stanični filter ne smije se koristiti. Vitalne znakova potrebno je mjeriti najmanje 30 minuta prije i 30 minuta poslije svake infuzije. Bolesnike je potrebno promatrati najmanje 30 minuta nakon svake infuzije. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima ili one s rizikom od srčane ishemije, liječnici bi trebali promatrati najmanje 60 minuta nakon svake infuzije te mjeriti vitalne znakove 30 minuta i 60 minuta nakon infuzije.

U slučaju da se infuzija lijeka Provenge mora prekinuti, ne smije se nastavljati ako je infuzijska vrećica bila držana na sobnoj temperaturi (25°C) dulje od 3 sata.

Mjere opreza pri rukovanju ili primjeni lijeka

Provenge nije testiran na prenosive zarazne bolesti, stoga može postojati rizik prenošenja zaraznih bolesti na zdravstvene djelatnike koji rukuju lijekom. Potrebno je pridržavati se odgovarajućih mjera opreza pri rukovanju lijekom Provenge (vidjeti dio 4.4).

Mora se osigurati da je od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimljen ODOBRENI obrazac s Obavijesti o raspolaganju konačnim lijekom te da rok valjanosti lijeka nije istekao (vidjeti dio 6.6).

Prije infuzije, mora biti potvrđeno da bolesnikov identitet odgovara jedinstvenoj informaciji o bolesniku na vrećici lijeka Provenge i na finalnom Naputku za zbrinjavanje lijeka.

Vrećicu je potrebno izvaditi iz izoliranog poliuretanskog spremnika i provjeriti propušta li, ima li vanjskih oštećenja te sadrži li strane čestice ili grudice/ugruške.

Sadržaj vrećice će biti blago mutan, kremaste do ružičaste boje. Laganim miješanjem i resuspendiranjem sadržaja vrećice potrebno je provjeriti ima li čestica, grudica ili ugrušaka. Sitne nakupine staničnog materijala raspršit će se laganim ručnim miješanjem.

Nemojte primijenjivati lijek ukoliko vrećica propušta tijekom rukovanja ili ako su u vrećici ostale čestice ili grudice.

Za potpune upute o pripremi i rukovanju lijekom Provenge, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne tvari ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Provenge je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ni pod kojim okolnostima ne smije biti primijenjen dugim bolesnicima. Prije infuzije, mora biti potvrđeno da identitet bolesnika odgovara jedinstvenoj informaciji o bolesniku na vrećici lijeka Provenge i na finalnom Naputku za zbrinjavanje lijeka (vidjeti dio 4.2 i 6.6).

Akutne infuzijske reakcije

Akutne infuzijske reakcije zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Provenge. Akutne infuzijske reakcije (prijavljene unutar jednog dana od infuzije) uključuju, ali ne isključivo, vrućicu, zimicu, respiratorne događaje (dispneja, hipoksija i bronhospazam), mučninu, povraćanje, umor, hipertenziju i tahikardiju. U slučaju akutne infuzijske reakcije, moguće je smanjiti brzinu infuzije ili ju zaustaviti,

ovisno o ozbiljnosti reakcije. U slučaju potrebe potrebno je primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 23,8% bolesnika liječenih lijekom Provenge zbog infuzijskih reakcija bilo je potrebno primijeniti opioide (jedna doza petidina) na dan infuzije (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

Bolesnike sa srčanim i plućnim tegobama potrebno je pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8).

Infekcija

Bolesnici čiji su serološki testovi pozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV) 1 i 2, humani T-limfotropni virus (HTLV) 1 te hepatitis B i C, isključeni su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja i za te bolesnike nema dostupnih podataka.

Primjenu lijeka Provenge potrebno je odgoditi u bolesnika s aktivnom sustavnom infekcijom sve do stabilizacije stanja. Ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Provenge. Neke ozbiljne infekcije i sepsa bile su povezane s korištenjem centralnih venskih katetera. U svrhu smanjenja rizika od infekcija povezanih s kateterom, centralni venski kateter se preporučuje primjenjivati samo u bolesnika s perifernim venama loše kvalitete. Takve bolesnike potrebno je pažljivo pratiti radi pojave znakova i simptoma infekcije.

Embolijski i trombotički događaji

Provenge je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s embolijskim i trombotičkim poremećajima u anamnezi.

Cerebrovaskularne bolesti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, cerebrovaskularni događaji (hemoragijski i ishemijski moždani udari) zabilježeni su u 3,5% bolesnika u skupini Provenge u usporedbi s 2,6% bolesnika u kontrolnoj skupini. Kliničko značenje nije jasno.

Kardiovaskularni poremećaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, infarkt miokarda zabilježen je u 0,8% bolesnika u skupini Provenge u odnosu na 0,3% bolesnika u kontrolnoj skupini. Kliničko značenje nije jasno.

Imunokompromitirani bolesnici

Provenge je potrebno primjenjivati s oprezom u svih imunokompromitiranih bolesnika, uključujući bolesnike u kojih je u tijeku sustavno imunosupresivno liječenje, a nakon pažljivog razmatranja potencijalnog rizika i koristi na individualnoj osnovi. Nema dostupnih podataka za takve bolesnike.

Mikrobiološka ispitivanja

Provenge je odobren za infuziju na temelju rezultata nekoliko mikrobioloških ispitivanja: određivanja kontaminacije mikroorganizmima metodom bojanja po Gramu, mjerenja sadržaja endotoksina, te ispitivanjem sterilnosti postupka dvodnevnom inkubacijom u svrhu potvrđivanja odsutnosti rasta mikroorganizama. Konačni (nakon 7 dana inkubacije) rezultati ispitivanja sterilnosti neće biti dostupni u vrijeme infuzije. Ako ispitivanja dokažu mikrobiološku kontaminaciju nakon što je Provenge odobren za infuziju, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će obavijestiti liječnika, od kojeg može zatražiti dodatne informacije kako bi se utvrdio izvor kontaminacije. Liječnik treba pratiti i/ili liječiti bolesnika u skladu s novonastalom situacijom.

Mjere opreza pri rukovanju radi kontrole zaraznih bolesti

Provenge se priprema od ljudske krvi pojedinog bolesnika i nije testiran na prenosive uzročnike zaraznih bolesti. Uzorak dobiven leukaferezom testira se na prenosive uzročnike zaraznih bolesti u skladu s važećim propisima zemalja članica. Međutim, budući da je Provenge autologni pripravak, pozitivan test ujedno ne isključuje njegovu proizvodnju. Stoga, uzorak dobiven leukaferezom i Provenge mogu nositi rizik od prenošenja zaraznih virusa (HIV 1 i 2, hepatitisa B i C) na zdravstvene djelatnike koji rukuju lijekom. Prema tome, zdravstveni djelatnici se trebaju pridržavati odgovarajućih mjera opreza prilikom rukovanja uzorkom dobivenim leukaferezom ili lijekom Provenge.

Također postoji mala mogućnost/rizik od prenošenja zaraznih virusa na bolesnika kojem proizvod prvotno nije bio namijenjen. Stoga je važno pomno slijediti naputak za rukovanje i primjenu lijeka (vidjeti dio 6.6). Preporučuje se nakon završetka svake infuzije lijeka Provenge, naljepnicu s vrećice infuzije koja sadrži ime bolesnika, naziv lijeka i serijski broj lijeka, ukloniti i zaljepiti na karton bolesnika kako bi postojala poveznica između pojedinog bolesnika i serijskog broja lijeka.

Slučajevi u kojima se Provenge ne može primijeniti

U nekim slučajevima, bolesnik može biti u nemogućnosti primiti planiranu infuziju lijeka Provenge. Uzrok tome može biti nepoštivanje kriterija priprave tijekom proizvodnje, istekao rok valjanosti lijeka ili nemogućnost bolesnika da u određenom trenutku primi infuziju. U takvim slučajevima, bolesnik će možda morati ponovno proći postupak leukaferenze ukoliko se liječenje želi nastaviti. Preporuča se minimalni interval između dva postupka leukaferenze od najmanje 2 tjedna. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 25,4% bolesnika liječenih lijekom Provenge bilo je potrebno provesti više od 3 postupka leukaferenze u svrhu primanja 3 infuzije. Prema postmarketinškom iskustvu u više od 5000 liječenih bolesnika, ta incidencija iznosi približno 19% (vidjeti dio 4.2).

Cijepljenje

Rizici i koristi od cijepljenja bolesnika tijekom liječenja lijekom Provenge nisu ispitani. Stoga je cijepljenje živim atenuiranim ili inaktiviranim cjepivom istodobno uz primjenu lijeka Provenge potrebno pažljivo razmotriti.

Edukacijski materijali

Svi liječnici koji namjeravaju propisivati Provenge dužni su proučiti edukacijske materijale i potpisati potvrdu o završenoj obuci. Liječnici također moraju osigurati edukacijske materijale za bolesnika, kao i uputu o lijeku i karticu s upozorenjima za bolesnika.

Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži oko 800 mg natrija po infuziji. Ovaj podatak potrebno je uzeti u obzir u bolesnika na prehrani s kontroliranim unosom natrija. Pripravak također sadrži oko 45 mg kalija po infuziji. Ovaj podatak potrebno je uzeti u obzir u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u bolesnika na prehrani s kontroliranim unosom kalija.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili hiperkalijemijom

Sadržaj natrija i kalija po infuziji potrebno je kontrolirati u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima i/ili oštećenjem funkcije bubrega. Hiperkalijemiju je potrebno korigirati prije primjene lijeka Provenge (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Provenge.

Provenge je napravljen kako bi stimulirao imunološki sustav. Imunokompromitirani bolesnici i bolesnici u kojih je u tijeku sistemsko imunosupresivno liječenje isključeni su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja. Istodobna primjena imunosupresiva (kao što su kortikosteroidi za sustavnu primjenu) može utjecati na njegovu učinkovitost i/ili sigurnost. Stoga je istodobnu primjenu imunosupresiva (kao što su kortikosteroidi za sustavnu primjenu) i lijeka Provenge potrebno izbjegavati. Potrebno je pažljivo razmotriti je li medicinski prikladno u pojedinog bolesnika prekinuti liječenje imunosupresivima prije započinjanja liječenja lijekom Provenge (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Provenge nije namijenjen za primjenu u žena.

Dojenje

Provenge nije namijenjen za primjenu u žena.

Plodnost

Utjecaj na plodnost u muškaraca nije poznat.

Uobičajena toksikološka ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti ne smatraju se relevantnima s obzirom na prirodu i primarnu kliničku namjenu ovog pripravka za autolognu primjenu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Provenge ima umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, jer može izazvati umor, omaglicu, sinkopu, zimicu i glavobolju. Bolesnike je potrebno savjetovati da ne voze ili upravljaju strojevima ukoliko primijete ove simptome nakon primljene infuzije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosna procjena lijeka Provenge temelji se na podacima prikupljenim od 601 bolesnika s rakom prostate u četiri randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja (3 studije metastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju i jedno ispitivanje androgenski ovisnog raka prostate) i postmarketinškom praćenju.

Ozbiljne nuspojave uključuju akutne infuzijske reakcije, katetersku sepsu, stafilokoknu bakterijemiju, infarkt miokarda i cerebrovaskularne događaje.

Najčešće prijavljene nuspojave su zimica, umor, pireksija, mučnina, artralgiya, glavobolja i povraćanje.

U ključnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (D9902B, IMPACT, vidjeti dio 5.1) liječenje lijekom Provenge bilo je prekinuto u 1,5% bolesnika zbog nuspojava. Neki su bolesnici razvili infekcije, uključujući i sepsu. Infekcije kao posljedica kontaminiranosti lijeka također su zabilježene u nekih bolesnika, a manji je broj bolesnika zbog navedenog prekinuo liječenje.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći prikaz nuspojava temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva, a nuspojave su prikazane prema organskom sustavu i učestalosti pojavljivanja kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), vrlo rijetko ($<1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških izvješća

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	bakterijemija
	rijetko	kateterska sepsa infekcija povezana s kateterom infekcija na mjestu uvođenja katetera sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija*
	često	trombocitopenija*
	rijetko	eozinofilija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	omaglica parestezije* oralne parestezije* glavobolja
	često	cerebrovaskularni događaj tranzitorna ishemična ataka tremor hipoestezija kompresija kralježnične moždine sinkopa
	rijetko	cerebralni infarkt
Srčani poremećaji	često	fibrilacija atrijske
	rijetko	infarkt miokarda ishemija miokarda
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	često	hipoksija piskanje dispneja
	rijetko	bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	vrlo često	povraćanje mučnina
	često	bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip hiperhidroza svrbež urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija mialgija
	često	mišićni spazmi *
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	zimica umor pireksija bol astenija
	često	bolest slična gripi nelagoda u prsima
	rijetko	reakcija na mjestu primjene infuzije
Ozljeđe, trovanja i	vrlo često	citratna toksičnost*

proceduralne komplikacije		
----------------------------------	--	--

* Primarno povezano s postupkom leukaferoze

Opis odabranih nuspojava

Akutne infuzijske reakcije

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, 71,2% bolesnika u skupini Provenge razvilo je akutnu infuzijsku reakciju. Najčešće reakcije ($\geq 20\%$) bile su zimica, vrućica i umor. U 95,1% bolesnika koji su prijavili akutne infuzijske reakcije, one su bile blage ili umjerene. Vrućica i zimica općenito su nestale u roku od dva dana (u 71,9% odnosno 89,0% bolesnika).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, teške (3. stupnja) akutne infuzijske reakcije prijavljene su u 3,5% bolesnika u skupini Provenge. Reakcije su uključivale zimicu, vrućicu, umor, asteniju, dispneju, hipoksiju, bronhospazam, omaglicu, glavobolju, hipertenziju, bol u mišićima, mučninu i povraćanje. Incidencija teških reakcija bila je veća nakon druge infuzije (2,1% u odnosu na 0,8% nakon prve infuzije), a smanjena na 1,3% nakon treće infuzije. Neki (1,2%) bolesnici u skupini Provenge bili su hospitalizirani unutar 1 dana nakon infuzije radi pojave akutnih infuzijskih reakcija. Akutne infuzijske reakcije 4. ili 5. stupnja nisu prijavljene u bolesnika u skupini Provenge.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u 23,8% bolesnika u skupini Provenge bila je potrebna primjena opijata (jedna doza petidina) na dan infuzije u odnosu na 2,4% bolesnika u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

U postmarketinškom razdoblju, prijavljene su ozbiljne akutne infuzijske reakcije koje se uključivale hipotenziju i sinkopu. Neke su rezultirale hospitalizacijom.

Bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućnosti kasnijih reakcija i uputiti ih da se obrate svom liječniku u slučaju pojave dispneje, bronhospazma, omaglice, osipa ili povišene tjelesne temperature.

Infekcija

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, infekcija se razvila u 27,5% ispitanika u skupini Provenge i 27,7% ispitanika u kontrolnoj skupini. Ozbiljne infekcije pojavile su se u 4,7% ispitanika u skupini Provenge i 4,0% ispitanika u kontrolnoj skupini. Najčešće ozbiljne infekcije u skupini Provenge bile su kateterska sepsa (0,7%), stafilokokna bakterijemija (0,7%), sepsa (0,7%), stafilokokna sepsa (0,5%) i upala pluća (0,5%).

Unutar razdoblja postmarketinškog praćenja zaprimljene su prijave ozbiljnih infekcija, uključujući infekcije povezane s uređajem, sepse povezane s uređajem, upalu pluća, sepsu, bakterijemiju i infekciju mokraćnog sustava.

Nuspojave povezane s leukaferozom

Svaka doza lijeka Provenge zahtijeva provođenje standardnog postupka leukaferoze oko 3 dana prije infuzije. Citrat je uobičajeni antikoagulant koji se primjenjuje tijekom leukaferoze i koji može dovesti do hipokalcemije. Nuspojave koje su najčešće prijavljene ≤ 1 dan nakon postupka leukaferoze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima uključivale su citratnu toksičnost (14,6%), oralne parestezije (12,0%) i parestezije (11,1%). Dodatne nuspojave koje su zabilježene često ≤ 1 dan nakon postupka leukaferoze u kontroliranim kliničkim ispitivanjima uključivale su umor (5,5%), grčeve u mišićima (4,0%), zimicu (3,0%), omaglicu (2,8%) i anemiju (2,8%). Također postoje izvješća o trombocitopeniji zaprimljena tijekom spontanog postmarketinškog izvješćivanja, a koja su privremeno povezana s leukaferozom.

Prijava sumnje na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu putem nacionalnog sustava za prijavu navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Svaka infuzija lijeka Provenge sadrži najveći broj stanica koje mogu biti dobivene jednim postupkom leukafereze. Broj stanica u lijeku Provenge ne prelazi broj stanica dobivenih leukaferezom. Nema poznatih slučajeva predoziranja niti pojedinačnom infuzijom niti sveukupnom dozom lijeka Provenge.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, drugi imunostimulatori, ATC kod: L03AX17.

Mehanizam djelovanja

Provenge je autologna stanična imunoterapija razvijena s ciljem poticanja imunološkog odgovora na prostatičnu kiselu fosfatazu (PAP), antigen izražen na većini stanica raka prostate. Mononuklearne stanice periferne krvi prikupljene od bolesnika uzgojene su u kulturi pomoću PAP-GM-CSF-a, složenog proteina koji se sastoji od PAP antigena povezanog s čimbenikom poticanja kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF) koji aktivira imunološke stanice. Tijekom *ex vivo* uzgoja u kulturi pomoću PAP-GM-CSF-a, aktivirane antigen prezentirajuće stanice preuzimaju i pretvaraju rekombinantne ciljne antigene u peptide koji se tada prezentiraju T stanicama. Karakterizacija proizvoda pokazuje da PAP i PAP-GM-CSF specifične T-stanice nastaju tijekom liječenja te se nalaze u perifernoj krvi bolesnika nakon liječenja lijekom Provenge.

Farmakodinamički učinci

Kao dio puštanja serije u promet, svaki lijek podliježe ispitivanju kako bi se utvrdila aktivacija antigen prezentirajućih stanica na temelju povećanog izražavanja CD54 antigena nakon uzgoja s PAP-GM-CSF-om. CD54 je adhezija i kostimulacijska molekula nužna za stvaranje imunološke veze između antigen prezentirajućih stanica i T stanica. Stupanj povećanja izraženosti CD54 antigena korelira s ukupnim preživljenjem u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima lijeka Provenge provedenim za metastatski rak prostate rezistentan na kastraciju. U kliničkom ispitivanju D9902B (IMPACT), 237 od ukupno 512 randomiziranih bolesnika evaluirano je u odnosu na razvoj humoralnog ili staničnog imunološkog odgovora (proliferacija T stanica i mjerenje interferona gama (γ IFN) ELISPOT testom) na ciljne antigene na početku liječenja te u 6., 14. i 26. tjednu liječenja. Stvaranje protutijela (IgM i IgG) i na PAP-GM-CSF i na PAP antigene zabilježeno je u skupini Provenge tijekom razdoblja praćenja. Proliferacija T stanica i stvaranje γ IFN izmjereno ELISPOT testom kao odgovor na PAP i PAP-GM-CSF zabilježeni su u stanicama prikupljenim iz periferne krvi bolesnika kroz razdoblje praćenja u terapijskoj skupini Provenge, ali ne i u kontrolnim skupinama. Primijećena je korelacija između staničnog odgovora i stvaranja protutijela na PAP ili PAP-GM-CSF u skupini Provenge i poboljšanog preživljenja. Stvaranje protutijela koja neutraliziraju GM-CSF bilo je prolaznog karaktera.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Provenge u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju ispitivana je u tri slična, randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze III: D9902B (IMPACT), D9901 i D9902A. Bolesnici uključeni u ova ispitivanja bili su rezistentni na kiruršku ili medikamentoznu kastraciju (npr. agonistom hormona koji potiče otpuštanje luteinizirajućeg hormona [LHRH] ili antagonistom gonadotropin - otpuštajućeg hormona [GnRH]) te su imali presadnice u mekom tkivu i/ili kostima. U bolesnika nije bila potrebna primjena opioidnih analgetika za liječenje boli, a većina njih prethodno nije primala kemoterapiju.

Nakon randomizacije, bolesnici iz obje skupine ispitanika podvrgnuti su nizu od 3 leukafereze (u intervalima od otprilike 2 tjedna, raspon od 1 do 15 tjedana). Nakon svake leukafereze slijedila je infuzija lijeka Provenge ili kontrolnog lijeka oko 3 dana nakon leukafereze. Kontrolni lijek sadržavao je neaktivirane autologne mononuklearne stanice periferne krvi. Nakon progresije bolesti, bolesnici su liječeni uz liječničku diskreciju drugim oblicima onkološkog liječenja. Bolesnici u kontrolnoj skupini

mogli su se priključiti otvorenom protokolu i primiti eksperimentalnu autolognu staničnu terapiju proizvedenu od stanica krioprezerviranih u trenutku kada je kontrolni lijek pripremljen.

IMPACT ispitivanje

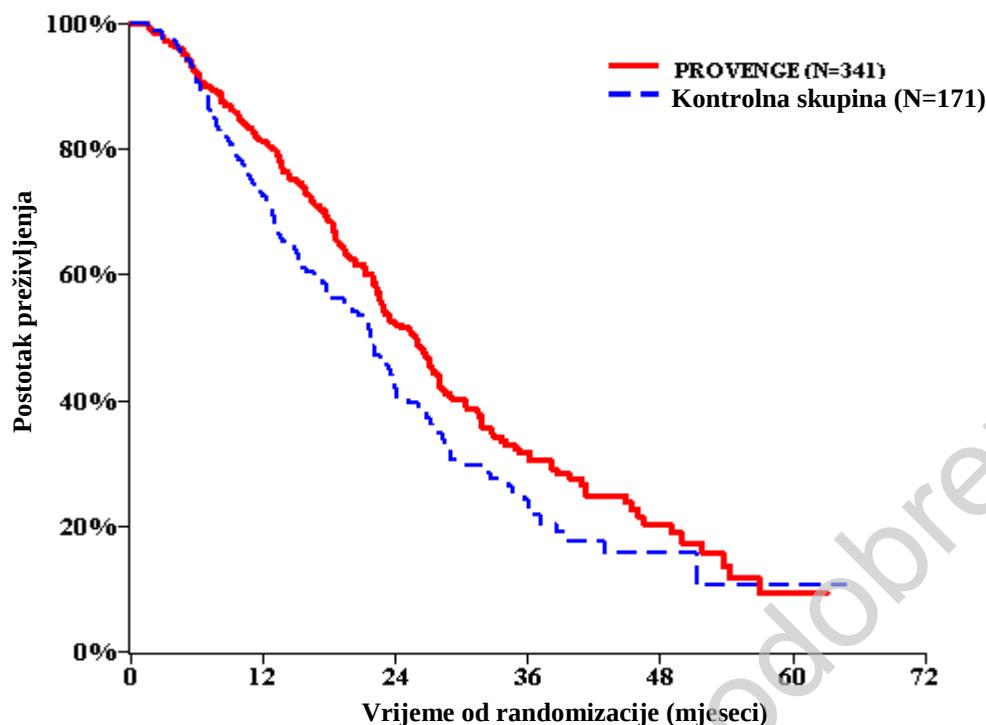
IMPACT ispitivanje provedeno je kao randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano i multicentrično ispitivanje u bolesnika s asimptomatskim ili minimalno simptomatskim metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju. Uključeni bolesnici imali su metastaze u mekom tkivu i/ili kostima s postojećom ili ranije utvrđenom progresijom bolesti nakon kirurške ili medikamentozne kastracije, što je utvrđeno porastom vrijednosti prostatičnog specifičnog antigena (PSA) u serumu i ili progresijom bolesti u kostima ili mekom tkivu te ECOG status 0 ili 1. Kriteriji isključivanja bili su: visceralne (jetra, pluća ili mozak) presadnice, maligni pleuralni izljevi ili maligni ascites, patološki prijelomi dugih kostiju, teški patološki prijelomi dugih kostiju (radiografski prikazana kortikalna erozija > 50%), kompresija leđne moždine, umjerena do teška bol povezana s rakom prostate i uporabom narkotika za liječenje te boli te liječenje kemoterapijom najmanje 3 mjeseca prije randomizacije. Primarni ishod bilo je ukupno preživljenje. Sekundarni ishodi bili su vrijeme objektivne progresije bolesti, vrijeme do kliničke progresije i vrijeme udvostručenja PSA.

Ukupno je 512 bolesnika randomizirano u omjeru 2:1 za primanje lijeka Provenge (n = 341) ili kontrolnu skupinu (n = 171). Medijan dobi iznosio je 71 godinu, 90% bolesnika bili su bijelci, a u svih je očekivano trajanje života iznosilo najmanje 6 mjeseci. U 35% bolesnika učinjena je radikalna prostatektomija, 54% je primilo lokalnu radioterapiju, a 82% totalnu androgenu blokadu. Početna razina testosterona u svih bolesnika bila je <50 ng / ml. Četrdeset osam posto bolesnika primalo je bisfosfonate, a 18% ih je primalo kemoterapiju, uključujući docetaksel. Osamdeset dva posto bolesnika imalo je ECOG status 0; 75% bolesnika imalo je Gleason zbroj ≤ 7; 44% bolesnika imalo je bolest kostiju i mekog tkiva, 48% ih je imalo samo bolest kostiju, 7% ih je imalo samo bolest mekog tkiva, a 43% ih je imalo više od deset koštanih metastaza.

Statistički značajno produljenje ukupnog preživljenja uočeno je u bolesnika liječenih lijekom Provenge, uz 22,5% smanjen rizik od smrti u usporedbi s kontrolnom skupinom (vidjeti tablicu 2. i sliku 1). U kontrolnoj skupini bolesnika, 64% ih je primilo eksperimentalnu autolognu staničnu imunoterapiju dobivenu od stanica krioprezerviranih u trenutku kada je kontrolni lijek proizveden; bolesnici nisu randomizirani za naknadnu autolognu staničnu imunoterapiju.

Slika 1

Kaplan-Meier krivulja ukupnog preživljenja, IMPACT ispitivanje



Retrospektivna analiza podgrupe upućuje na veći učinak liječenja lijekom Provenge u bolesnika s početnom vrijednošću PSA <22,1 ng/mL [HR = 0,521 (95% CI: 0,309, 0,879)]. Intermedijarni rezultati uočeni su u bolesnika s početnom vrijednošću PSA > 22,1-50,1 ng / mL [HR = 0,685 (95% CI: 0,431, 1,088)] i bolesnika s početnom vrijednošću PSA > 50,1-134,1 ng/mL [HR = 0,819 (95% CI : 0,532, 1,262)]. Slabiji učinak liječenja zabilježen je u bolesnika s početnom vrijednošću PSA > 134,1 ng/mL [HR = 0,853 (95% CI: 0,554, 1,315)].

Analize vremena do objektivne progresije bolesti, vremena do kliničke progresije i vremena udvostručenja PSA nisu pokazale statističku značajnost.

Suportivne studije

Studija D9901 provedena je kao randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano, multicentrično ispitivanje u bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju bez bolova povezanih s rakom. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti, u kojem nije uočena statistički značajna razlika. Ukupno preživljenje nije bilo ishod ispitivanja, već je korišteno kao prethodna analiza. Bolesnici liječeni lijekom Provenge pokazali su statistički značajnu dulje preživljenje u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Treća studija, D9902A, sličnog dizajna kao studija D9901, obustavljena je prije planiranog završetka uključivanja bolesnika, zbog podataka o vremenu do progresije bolesti iz studije D9901. Primarni ishod bilo je vrijeme do progresije bolesti, a sekundarni ishod ukupno preživljenje. Niti jedan ishod nije pokazao statistički značajne razlike.

Sažetak rezultata ispitivanja

Tablica 2 prikazuje ukupno preživljenje zabilježene u IMPACT ispitivanju, studiji D9901 i studiji D9902A.

Tablica 2 Sažetak ukupnog preživljenja (svi randomizirani bolesnici)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontrolna skupina (N=171)	Provenge (N=82)	Kontrolna skupina (N=45)	Provenge (N=65)	Kontrolna skupina (N=33)
Ukupno preživljenje Medijan, mjeseci (95% CI)	25,8 (22,8, 27,7)	21,7 (17,7, 23,8)	25,9 (20,0, 32,4)	21,4 (12,3, 25,8)	19,0 (13,6, 31,9)	15,7 (12,8, 25,4)
Omjer rizika (95% CI)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
p-vrijednost	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
36-mjesečno preživljenje (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Omjer rizika i p-vrijednost temeljeni na Cox modelu prilagođenom za PSA (ln) i LDH (ln) i stratificirani po uporabi bisfosfonata, broju koštanih presadnica i primarnom Gleason stupnju.

^b Omjer rizika temeljen na Cox modelu.

^c p-vrijednost temeljena na log rank testu.

Kratice: CI = interval pouzdanosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odrekao obvezu podnijeti rezultate istraživanja lijeka Provenge u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju raka prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Provenge je autologno stanično liječenje. Priroda lijeka Provenge je takva da uobičajena ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjive.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajena ispitivanja toksičnosti, karcinogenosti, mutagenosti i reproduktivne toksičnosti nisu provedena.

6. PODACI O KAKVOĆI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev laktat
kalijev klorid
kalcijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

U izoliranom spremniku
18 sati.

Nakon vađenja iz izoliranog spremnika

Lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja ne smiju iznositi dulje od 3 sata na sobnoj temperaturi (25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati vrećicu u izoliranom spremniku radi održavanja ispravne temperature čuvanja (2°C-8°C) do infuzije.

Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati spremnik.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Disperzija od 250 mL u vrećici (prozračna troslojna poliolefinska vrećica s 3 otvora za uzorkovanje (2 otvora za iglu i 1 otvor sa zapečaćenom cjevčicom)).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Provenge je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Prije infuzije mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim podacima o bolesniku na vrećici infuzije i na obrascu s Obavijesti o raspolaganju konačnim lijekom.

Provenge nije testiran na prenosive uzročnike zaraznih bolesti. Uzorak dobiven leukaferozom testiran je na prenosive uzročnike zaraznih bolesti u skladu s važećim propisima zemalja članica. Međutim, kako je Provenge autologni lijek, pozitivan test ne isključuje njegovu proizvodnju. Stoga kod uzorka dobivenog leukaferozom i lijeka Provenge postoji rizik od prenošenja zaraznih bolesti na zdravstvene djelatnike koji rukuju lijekom. Prema tome, zdravstveni djelatnici se trebaju pridržavati odgovarajućih mjera opreza prilikom rukovanja uzorkom dobivenim leukaferozom ili lijekom Provenge (vidjeti dio 4.4).

Upute za rukovanje

Prije rukovanja ili primjene lijeka Provenge

- Provenge se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se infuzija primijeniti. Infuzijska vrećica se stavlja u izolirani poliuretanski spremnik i pakira se u transportnu kutiju. Izolirani spremnik i pakiranja gela namijenjeni su održavanju odgovarajućih uvjeta transporta i temperature čuvanja lijeka Provenge do primjene. Ne izlagati zračenju.
- Vanjsku transportnu kutiju potrebno je otvoriti kako bi se provjerilo lijek i naljepnice s podacima o bolesniku koje se nalaze na vrhu izoliranog spremnika. Izolirani spremnik ne smije se izvaditi iz transportne kutije niti se poklopac izoliranog spremnika smije otvarati sve dok bolesnik nije spreman za infuziju.

Priprema infuzije

Osigurajte aseptičko rukovanje prilikom pripreme infuzije.

Što provjeriti prije primjene infuzije

- Mora se osigurati da je od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimljen finalni Naputak za zbrinjavanje lijeka koji sadrži podatke o bolesniku, datum i vrijeme isteka roka valjanosti i status raspolaganja (odobren za infuziju ili odbijen).
- Mora biti potvrđeno da bolesnikov identitet odgovara jedinstvenoj informaciji o bolesniku na vrećici lijeka Provenge i na finalnom Naputku za zbrinjavanje lijeka.
- Nakon što je bolesnik pripremljen za infuziju te je zaprimljen obrazac s Obavijesti o ODOBRENOM raspolaganju konačnim lijekom, vrećicu s lijekom Provenge potrebno je izvaditi iz izoliranog spremnika i pregledati kako bi se uočilo eventualno propuštanje, vanjska oštećenja, prisutnost stranih čestica ili grudice/ugrušci.
- Sadržaj vrećice će biti blago mutan, kremaste do ružičaste boje. Lagano miješajte i resuspendirajte sadržaj vrećice provjeravajući sadrži li grudice ili ugruške. Sitne nakupine staničnog materijala raspršit će se laganim ručnim miješanjem.

- Ako vrećica s lijekom Provenge propušta, ako je oštećena ili ako su u vrećici i nakon miješanja ostale čestice ili grudice, lijek se **ne smije koristiti**.

Primjena

- Infuzija mora započeti prije isteka datuma i vremena roka valjanosti naznačenog na finalnom Napatku za zbrinjavanje lijeka i na naljepnici vrećice. **Nemojte započinjati infuziju lijeka Provenge kojem je istekao rok valjanosti.**
- Potrebno je koristiti samo jedan od 2 otvora za iglu na vrećici, koji se ne smije otvoriti prije primjene infuzije kako bi se izbjegla kontaminacija.
- Provenge se primijenjuje infuzijom tijekom otprilike 60 minuta kroz iglu s velikim otvorom prikladnu za transfuziju crvenih krvnih stanica. Ovaj periferni sustav obično se koristi u kliničkoj praksi za transfuziju krvnih pripravaka. **Nemojte koristiti stanični filter za infuziju.** Potrebno je iskoristiti cijeli sadržaj vrećice za infuziju.
- U slučaju da se infuzija lijeka Provenge mora prekinuti, ista se ne smije nastaviti ako je infuzijska vrećica bila držana na sobnoj temperaturi (25 °C) više od 3 sata.

Nakon infuzije

- Po završetku infuzije, naljepnicu s podacima o bolesniku potrebno je ukloniti s infuzijske vrećice i zalijepiti na karton bolesnika
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/867/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja ta će izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Provenge u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora potvrditi sadržaj i oblik edukacijskih materijala pri nadležnom državnom tijelu. Nositelj odobrenja treba s nadležnim državnim tijelom dogovoriti bilo kakve zahtjeve za prethodne preglede centara za aferezu i tečaje obuke zdravstvenih djelatnika o uporabi lijeka Provenge.

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da svi zdravstveni djelatnici koji bi trebali propisivati ili primjenjivati Provenge imaju sljedeće materijale:

1. Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC)
2. Edukacijske materijale za zdravstvene djelatnike
3. Kontrolni popis liječenja lijekom Provenge
4. Listove o održavanju katetera za aferezu
5. Edukacijske materijale za bolesnike
6. Karticu s upozorenjima za bolesnika za zapisivanje planiranih datuma leukaferenze i infuzije

Edukacijski materijal za zdravstvene djelatnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Obrazac o završenoj obuci koji je potvrdilo nadležno državno tijelo
- Opis odabira bolesnika za liječenje lijekom Provenge
- Posebne propise za rukovanje i primjenu lijeka Provenge
- Propise za utvrđivanje identiteta
- Objašnjenje potrebe da se bolesnicima osigura edukacijski materijal i objasni uporaba kartice s upozorenjima za bolesnika
- Objašnjenje nužnosti postojanja registra bolesnika EU liječenih zbog metastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju te načina unošenja bolesnika u registar.

U edukacijskom materijalu za bolesnike i/ili skrbnike mora se objasniti:

- Postupak leukaferenze
- Postupak liječenja lijekom Provenge
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Rok
Uspostavljanje i održavanje registra EU-a koji se temelji na praćenju muškaraca s mCRPC-om kako bi se procijenilo ukupno preživljenje, rizik od ishemijskog moždanog udara ili infarkta miokarda nakon liječenja lijekom Provenge te ostale prepoznate i potencijalne rizike (opažajno ispitivanje P13-1)	Predavanje protokola ispitivanja s prvim PSUR-om Privremeni podaci predaju se uz svaki PSUR Završno izvješće o ispitivanju do 31. prosinca 2018.
Dostavljanje podataka iz opažajnog registra iz SAD-a (PROCEED, ispitivanje P10-3)	Privremeni podaci predaju se uz svaki PSUR Završno izvješće o ispitivanju do 30. rujna 2016.
Dostavljanje rezultata ispitivanja P-11, randomiziranog, dvostruko slijepog ispitivanja procjene lijeka Provenge nasuprot placebo kod bolesnika s nemetastatskim rakom prostate u kojih vrijednost PSA poraste nakon radikalne prostatektomije	Završno izvješće o ispitivanju do 31. prosinca 2020.
Provođenje ispitivanja P12-1 za procjenu karakteristika koje predviđaju pozitivno ispitivanje oslikavanja za udaljene metastaze kod bolesnika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju. Ispitivanje treba sadržavati sažetak početnih vrijednosti karakteristika bolesnika, uključujući PSA i vrijeme udvostručenja PSA-a, broj bolesnika kod kojih se razvila metastatska bolest, liječenje primijenjeno nakon dijagnoze metastatske bolesti i parametre djelotvornosti nakon primijenjenih metoda liječenja, uključujući porast vrijednosti PSA-a,	Predavanje protokola ispitivanja unutar 1 mjeseca od odobrenja Godišnje ažuriranje rezultata ispitivanja Završno izvješće o ispitivanju do 31. prosinca 2019.

preživljenje bez porasta vrijednosti PSA, vrijeme do sljedeće linije liječenja i ukupno preživljenje	
---	--

Lijek više nije odobren

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**IZOLIRANI POLIURETANSKI SPREMNIK****1. NAZIV LIJEKA**

PROVENGE 50×10^6 CD54⁺ stanica/250 mL disperzija za infuziju.

Autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (Sipuleucel-T).

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (prostatična kiselina fosfataza i čimbenik poticanja rasta kolonija granulocita i makrofaga) s najmanje 50×10^6 autolognih CD54⁺ stanica.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid

natrijev laktat

kalijev klorid

kalcijev klorid

Za dodatne informacije, vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lagano miješati i resuspendirati sadržaj vrećice.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za infuziju u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

Nemojte uklanjati gornji izolirani poklopac niti otvarati izoliranu kutiju sve dok oba uvjeta nisu zadovoljena:

- Dostavljen je obrazac za raspolaganje koji potvrđuje da je lijek ODOBREN
- Bolesnik je stigao u ustanovu i spreman je za infuziju

Nemojte započinjati infuziju ako je istekao rok valjanosti lijeka, nakon 3 sata na sobnoj temperaturi (25 °C), ili ako su čestice/grudice u lijeku vidljive i nakon blagog ručnog miješanja.

8. ROK VALJANOSTI

Datum isteka roka valjanosti {DD mjesec GGGG}, vrijeme isteka roka valjanosti {hh: mm}, vremenska zona

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati vrećicu u izoliranom spremniku radi održavanja ispravne temperature čuvanja (2°C-8°C) do primjene.

Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati spremnik.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/867/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serijski broj/COI {broj serije/identifikacijskog lanca}

Ime, inicijal srednjeg imena, prezime {ime bolesnika}

Datum rođenja {datum rođenja bolesnika}

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

Lijek više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI UNUTARNJEM PAKIRANJU

VREĆICA INFUZIJE

1. NAZIV LIJEKA

PROVENGE 50 x 10⁶ CD54⁺ stanica/250 mL disperzija za infuziju.

Autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (Sipuleucel-T).

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (prostatična kiselina fosfataza i čimbenik poticanja rasta kolonija granulocita i makrofaga) s najmanje 50 x 10⁶ autolognih CD54⁺ stanica

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid

natrijev laktat

kalijev klorid

kalcijev klorid

Za dodatne informacija, vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lagano promiješati i resuspendirati sadržaj vrećice.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za infuziju u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

Nemojte započinjati infuziju ako je istekao rok valjanosti lijeka, nakon 3 sata na sobnoj temperaturi (25 °C), ili ako su čestice/grudice u lijeku vidljive i nakon blagog ručnog miješanja.

8. ROK VALJANOSTI

Datum isteka roka valjanosti {DD mjesec GGGG}, vrijeme isteka roka valjanosti {hh: mm}, vremenska zona

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati vrećicu u izoliranom spremniku radi održavanja ispravne temperature čuvanja (2°C-8°C) do primjene.
Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati spremnik.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA**

Serijski broj {broj serije/identifikacijskog lanca}
Ime, inicijal srednjeg imena, prezime {ime bolesnika}
Datum rođenja {datum rođenja bolesnika}

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillevog pisma

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Provenge 50 x 10⁶ CD54⁺ stanica/250 mL disperzija za infuziju

autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (Sipuleucel-T)

▼ Ovaj je lijek predmet dodatnog ispitivanja. To će omogućiti brzu identifikaciju novih podataka o sigurnosti. I vi možete pridonjeti prijavom svake nuspojave koju primijetite. Za uputu o tome kako prijaviti nuspojavu, pogledajte završetak dijela 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Provenge i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Provenge
3. Kako primjenjivati Provenge
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Provenge
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Provenge i za što se koristi

Provenge se primjenjuje za liječenje vašeg raka prostate. Sastoji se od imunoloških stanica (dio Vašeg vlastitog obrambenog sustava) koje su dobivene iz Vaše krvi (zovu se i autologne stanice imunološkog sustava).

Te imunološke stanice se zatim miješaju s antigenom (proteinom koji ima sposobnost poticanja Vašeg imunološkog sustava) u određenom proizvodnom laboratoriju. Kada se primjenjuje venskim putem (u obliku infuzije), Provenge djeluje na način da potiče stanice Vašeg imunološkog sustava da prepoznaju i napadaju stanice raka prostate.

Provenge se primjenjuje za liječenje raka prostate koji se proširio izvan prostate, ali ne na jetru, pluća ili mozak, i više ne reagira na lijekove koji snižuju razinu muškog hormona testosterona u bolesnika koje se ne smatra prikladnima za liječenje kemoterapijom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Provenge

Nemojte primjenjivati Provenge

Ako ste alergični (preosjetljivi) na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako se na Vas odnosi bilo koje od stanja navedenih u nastavku budući da će Vas pažljivo pratiti tijekom i nakon infuzije:

- infekcija koja utječe na cijelo tijelo (npr. sepsa, što se očituje kao visoka temperatura, ubrzani otkucaji srca ili ubrzano disanje)
- preboljeli moždani udar
- bolest srca uključujući začepljenje krvnih žila, koja bi mogla dovesti do srčanog udara

- imunokompromitiranost (smanjena sposobnost Vašeg imunološkog sustava da se bori protiv infekcija) ili uzimanje bilo kakvih imunosupresivnih lijekova (poput lijekova koji se primjenjuju za liječenje ili sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja i određenih lijekova koji se primjenjuju za liječenje reumatoidnog artritisa, multiple skleroze, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa).
- prehrana s ograničenim unosom natrija/kalija ili smanjena bubrežna funkcija

Vaš liječnik može odlučiti da Provenge nije prikladan za Vas zbog jednog ili više od ovih stanja.

Na **prvi dan infuzije**, Provenge može uzrokovati infuzijski vezane reakcije, kao što su:

- visoka temperatura, zimica, otežano disanje
- mučnina i povraćanje
- umor
- ubrzani rad srca, visoki krvni tlak, niski krvni tlak, nesvjestica.

Vaš liječnik može Vam predložiti uzimanje paracetamola i antihistaminika oko 30 minuta prije početka infuzije, a u svrhu ublažavanja moguće reakcije na Provenge.

Ako iskusite **teške reakcije tijekom** infuzije, Vaš liječnik može usporiti ili zaustaviti infuziju. Također Vam po potrebi može dati druge lijekove. Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako se ne osjećate dobro tijekom infuzije.

Provenge je proizveden isključivo za Vas, koristeći Vašu krv i ne smije se primijeniti nekom drugom.

Provenge se prije primjene ispituje s nekoliko testova kako bi se potvrdilo da je sterilan. Budući da ga morate primiti ubrzo nakon što je proizveden, konačni rezultati ispitivanja sterilnosti neće uvijek biti dostupni prije nego što primite infuziju lijeka Provenge. Ako konačni rezultati pokažu da Vaš lijek nije bio sterilan, Vaš liječnik će biti obaviješten i pažljivo vas pratiti radi mogućnosti razvoja infekcije, sukladno čemu ćete onda biti liječeni.

Kada se Provenge ne može primijeniti

U nekim slučajevima, možda nećete biti u mogućnosti primiti planiranu infuziju lijeka Provenge. Razlozi mogu biti svakojaki, primjerice:

- problem u trenutku kada su Vaše krvne stanice uzete za pripremu lijeka Provenge.
- nedovoljan broj odgovarajućih stanica za proizvodnju lijeka.
- kontaminacija lijeka.
- kašnjenje u isporuci lijeka Provenge u kliniku u kojoj ćete biti liječeni.
- oštećenje lijeka pri prispjeću u bolnicu, na primjer, vrećica koja sadrži lijek propušta ili su stanice formirale nakupine koje nije moguće raspršiti.

U takvim slučajevima, ako Vaš liječnik odluči da je liječenje potrebno nastaviti, on ili ona će organizirati novi postupak prikupljanja Vaših krvnih stanica (leukafereza) i postupak proizvodnje lijeka će se ponoviti (vidjeti informacije o leukaferezi u dijelu 3). U kliničkim ispitivanjima, kod približno jedne četvrtine bolesnika bila su potrebna više od 3 postupka leukafereze kako bi se primijenile 3 infuzije lijeka Provenge.

Djeca i adolescenti

Provenge je namijenjen isključivo za primjenu u odraslih muškaraca. Ne smije se davati djeci ili adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Provenge

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili ćete uzimati ikakve druge lijekove. To uključuje lijekove dobivene bez recepta i biljne lijekove.

Provenge je napravljen kako bi poticao Vaš imunološki sustav, stoga liječenje može biti neadekvatno ako trenutno uzimate druge lijekove koji bi mogli utjecati na sposobnost imunološkog sustava da

odgovori na Provenge, npr. imunosupresivne lijekove poput onih koje se koriste za liječenje ili sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja i određene lijekove koji se koriste za liječenje reumatoidnog artritisa, multiple skleroze, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Ukoliko trebate primiti cjepivo u vrijeme dok se liječite lijekom Provenge, najprije se konzultirajte sa svojim liječnikom.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Provenge je namijenjen isključivo muškarcima. Djelovanje lijeka Provenge na plodnost muškaraca zasad nije poznata.

Upravljanje vozilima i strojevima

Moguće je da ćete se nakon primjene infuzije osjećati umorno i omamljeno ili imati vrtoglavicu, glavobolju ili zimicu. U tom slučaju, nemojte voziti ili koristiti alate ili strojeve sve dok se ne budete osjećali bolje.

Provenge sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži:

- oko 800 mg natrija po infuziji. To trebaju uzeti u obzir u bolesnici sa srčanim bolestima ili bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom natrija.
- oko 45 mg kalija po infuziji. To trebaju uzeti u obzir u bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili bolesnici na prehrani s kontroliranim unosom kalija.

3. Kako primjenjivati Provenge

Provenge mogu primijenjivati samo liječnik ili medicinska sestra obučeni za uporabu ovog lijeka. Praktične informacije o rukovanju i primjeni lijeka Provenge namijenjene liječniku ili medicinskoj sestri mogu se naći na kraju ove upute.

Budući da se Provenge priprema od Vaših krvnih stanica, Vaše stanice će se prikupljati oko 3 dana prije svake planirane infuzije. Ovaj postupak će potrajati 3 do 4 sata (vidjeti dio "Koraci prije primjene lijeka Provenge" u nastavku). Vašu će krv testirati prije postupka prikupljanja (vidjeti dio "Krvne pretrage" u nastavku).

Koraci prije primjene lijeka Provenge

1. Prvi korak u liječenju lijekom Provenge je prikupljanje Vaših krvnih stanica za proizvodnju Vaše osobne infuzije lijeka Provenge. Ovo uključuje postupak koji se zove **leukafereza** koji se sastoji od izdvajanja bijelih krvnih stanica iz Vaše krvi, obično iz vena ruku. Krv se putem uređaja uzima iz jedne ruke, izdvajaju se bijele krvne stanice i potom Vam se vraća ostatak krvi, obično u drugu ruku. Ovaj postupak obično traje 3-4 sata. Ovaj postupak ćete morati proći najmanje 3 puta otprilike 3 dana prije svake od Vaše 3 infuzije lijeka Provenge.
2. U drugom koraku se Vaše prikupljene stanice šalju u posebni laboratorij gdje se miješaju s antigenom i pripremaju za infuziju.

Krvne pretrage

Prije ili na dan kad su Vaše krvne stanice prikupljene, morat ćete dati uzorak krvi za kompletnu krvnu sliku (KKS). Ovim će se testom odrediti imate li dovoljno krvnih stanica koje omogućuju sigurno provođenje postupka leukaferenze. Osim toga, Vašu će krv testirati na specifične viruse (primjerice HIV-1, HIV-2, hepatitis B i hepatitis C). Ovo je testiranje zakonska obveza koja osigurava da zdravstveni djelatnici uključeni u Vaše liječenje mogu sigurno rukovati Vašim krvnim stanicama. Možda će tijekom liječenja biti potrebne dodatne krvne pretrage KKS-a u skladu s lokalnom ili nacionalnom praksom. Za dodatne informacije o krvnim pretragama, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Kako se Provenge daje i trajanje liječenja

Vaš liječnik može Vam predložiti uzimanje paracetamola i antihistaminika oko 30 minuta prije početka infuzije, a u svrhu ublažavanja moguće reakcije na Provenge.

Provenge ćete primiti putem infuzije u jednu od vena (intravenska primjena).

Primit ćete ukupno 3 infuzije lijeka Provenge u razmacima od približno 2 tjedna.

Prva infuzija lijeka Provenge daje se oko 3 dana nakon prikupljanja stanica i traje oko 1 sat (pogledajte također dio 2. "Upozorenja i mjere opreza"). Biti ćete pod nadzorom prije i tijekom infuzije. Ukoliko će Vaša infuzija morati biti prekinuta iz bilo kojeg razloga, Vaš liječnik neće moći nastaviti infuziju ako je lijek stajao na sobnoj temperaturi više od 3 sata.

Biti ćete pod nadzorom najmanje 30-60 minuta po završetku infuzije, nakon čega ćete moći otići kući.

Vaše liječenje će uključivati najmanje 6 dolazaka u ustanovu u kojoj će prikupljati stanice i/ili kliniku. Možda će biti potreban jedan ili više dodatnih dolazaka zbog provođenja krvnih pretraga prije postupka leukaferaze (ovisno o lokalnoj praksi u bolnici u kojoj se provodi liječenje), ili krvne pretrage mogu biti napravljene tijekom Vaših postupaka leukaferaze:

1. dolazak - prikupljanje krvnih stanica (leukaferaza)
2. dolazak – infuzija lijeka Provenge
3. dolazak - prikupljanje krvnih stanica (leukaferaza)
4. dolazak – infuzija lijeka Provenge
5. dolazak - prikupljanje krvnih stanica (leukaferaza)
6. dolazak – infuzija lijeka Provenge

Liječnik će Vam dati raspored prikupljanja krvnih stanica i planiranih infuzija. Ti će podaci biti dodani u Vašu karticu s upozorenjima za bolesnika koju trebate donijeti pri svakom dolasku.

Propušteni tretman

Vrlo je važno da dođete točno na vrijeme na Vaš zakazani termin. Ako ste propustili termin i ne možete primiti svoju infuziju lijeka Provenge, ona više neće biti upotrebljiva. Vaš liječnik će Vam ugovoriti nove termine za prikupljanje stanica i infuziju.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi ovog lijeka, upitajte svog liječnika ili medicinsku sestru.

4. Moguće nuspojave lijeka Provenge

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najteže nuspojave opisane su u nastavku:

Nuspojave povezane s infuzijom

Tijekom ili u roku od 24 sata nakon infuzije, moguće je da ćete razviti vrlo česte simptome kao što su zimica, vrućica, umor, osjećaj slabosti, glavobolja, mučnina, povraćanje, tupa bol u mišićima i omaglica. Česti simptomi uključuju epizode nesvjestice, plavičastu boju kože, usana i/ili noktiju zbog niske razine kisika u krvi, piskanje, visoki ili niski krvni tlak i otežano disanje.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ukoliko primijetite bilo koji od ovih simptoma, s obzirom da će možda biti potrebno usporiti ili zaustaviti infuziju. Također Vam prema potrebi mogu dati druge lijekove.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava unutar **nekoliko dana nakon** infuzije, **odmah se obratite liječniku:**

- nedostatak zraka, piskanje, omaglicu, osip ili vrućicu.

Infekcija

Obavijestite svog liječnika ukoliko ste nakon liječenja lijekom Provenge primijetili bilo kakve simptome infekcije, primjerice vrućicu ili povišenu temperaturu iznad 38 °C, zimicu, ubrzani rad srca, ubrzano disanje, omaglicu pri ustajanju, smetenost ili mučninu/povraćanje.

Moždani udar

Odmah kontaktirajte liječnika ako primijetite iznenadni gubitak vida na jedno oko, otežan govor, utrnulost i/ili slabost koja zahvaća jednu stranu tijela jer bilo koji od njih mogu biti znakovi moždanog udara.

Srčani udar

Odmah kontaktirajte liječnika ako primijetite bol u prsima, bol u lijevoj ruci i/ili nedostatak zraka jer su ovo znakovi srčanog udara.

Ostale nuspojave lijeka Provenge uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 bolesnika):

- bol
- bol u zglobovima ili bol (artralgija)
- trnci, utrnulost ili abnormalni osjeti (parestezije) oko usana, u ustima ili u rukama i/ili nogama tijekom postupka leukaferoze
- grčevi u mišićima, bol u prsima i nizak krvni tlak tijekom postupka leukaferoze (uzrokovani lijekom (citrat) koji se koristi za sprječavanje zgrušavanja krvi)
- anemija (smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca) zbog postupka leukaferoze

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 bolesnika):

- simptomi slični gripi
- bol u trbuhu
- nevoljno drhtanje
- osip, uključujući izdignut opis koji svrbi (urtikarija) ili svrbež
- prekomjerno znojenje
- bakterije u krvi (bakterijemija)
- smanjeni osjet dodira ili osjetljivost (hipoestezija)
- urušavanje kralješka (pritisak na kralježničnu moždinu)
- nepravilan ili ubrzan rad srca
- moždani udar
- prolazni simptomi moždanog udara
- krv u mokraći
- bol u prsima
- smanjenje trombocita u krvi zbog postupka leukaferoze

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 bolesnika):

- teška infekcija krvi (sepsa)
- teška infekcija krvi zbog kontaminiranog katetera (sepsa povezana s kateterom)
- infekcija zbog kontaminiranog katetera (infekcija povezana s kateterom)
- kožna infekcija na mjestu igle za infuziju
- srčani udar
- simptomi srčanog udara
- povećanje jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se nazivaju eozinofili
- reakcija na mjestu infuzije (kožna reakcija na mjestu igle na infuziju)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. To uključuje i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi. Svaku nuspojavu također možete prijaviti i putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavom nuspojava pomažete u prikupljanju vrijednih informacija o sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Provenge

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka datuma i vremena roka valjanosti navedenog na izoliranom spremniku i vrećici za infuziju..

Vrećicu čuvajte u izoliranom spremniku radi održavanja ispravne temperature čuvanja (2°C-8°C) do primjene. Nemojte odlagati u hladnjak niti zamrzavati spremnik.

Nakon vađenja iz izoliranog spremnika, lijek je potrebno primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja ne smiju prijeći 3 sata na sobnoj temperaturi (25 °C).

Nemojte nikada nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Provenge sadrži

Djelatna tvar su autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om (prostatična kisela fosfataza i čimbenik poticanja rasta kolonija granulocita i makrofaga), s najmanje 50×10^6 autolognih CD54⁺ stanica.

Drugi sastojci su natrijev klorid, natrijev laktat, kalijev klorid i kalcijev klorid.

Kako Provenge izgleda i sadržaj pakiranja

Provenge je blago mutna disperzija kremaste do ružičaste boje i isporučuje se u plastičnoj vrećici s 3 otvora za uzorkovanje.

Svaka vrećica lijeka Provenge sadrži lijek za jednu individualnu infuziju i spremnik koji će biti otvoren tek kada ste Vi spremni primiti lijek. Vaš liječnik ili medicinska sestra će potvrditi da Vaši podaci (ime, prezime i datum rođenja) odgovaraju podacima na spremniku lijeka Provenge.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ova Uputa o lijeku je dostupna na svim EU/EEA jezicima na web stranici Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima i zdravstvenim djelatnicima:

Praktične informacije za medicinske ili zdravstvene djelatnike za rukovanje i primjenu Provenge disperzije za infuziju

Provenge se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka prostate, a u okruženju u kojem je dostupna reanimacijska oprema.

Važno je pročitati cijeli sadržaj ovih uputa prije primjene lijeka Provenge.

Doza i tijek liječenja

Jedna vrećica sadrži autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirane PAP-GM-CSF-om, s najmanje 50×10^6 autolognih CD54⁺ stanica.

Preporučeni protokol liječenja uključuje 3 doze u intervalima od otprilike 2 tjedna. Svakom doziranju lijeka Provenge prethodi standardni postupak leukafereze otprilike 3 dana prije predviđenog datuma infuzije. Prije prvog postupka leukafereze, potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku (KKS). Dodatne krvne slike mogu biti učinjene u skladu s lokalnim propisima.

Upute za rukovanje:

Prije rukovanja ili primjene lijeka Provenge

- Provenge se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se infuzija primijeniti. Vrećica infuzije se stavlja u izolirani poliuretanski spremnik i pakira se u transportnu kutiju. Izolirani spremnik i pakiranja gela namijenjeni su održavanju odgovarajućih uvjeta transporta i temperature čuvanja lijeka Provenge do primjene. Ne izlagati zračenju.
- Vanjsku transportnu kutiju potrebno je otvoriti kako bi se provjerilo lijek i naljepnice s podacima o bolesniku koje se nalaze na vrhu izoliranog spremnika. Izolirani spremnik ne smije se izvaditi iz transportne kutije niti se poklopac izoliranog spremnika smije otvarati sve dok bolesnik nije spreman za infuziju.
- Provenge se priprema od ljudske krvi pojedinog bolesnika i nije testiran na prenosive uzročnike zaraznih bolesti. Bolesnikov uzorak dobiven leukaferezom testiran je na prenosive uzročnike zaraznih bolesti u skladu s važećim propisima zemalja članica. Međutim, budući da je Provenge autologni lijek, pozitivan test ne isključuje njegovu proizvodnju. Stoga kod uzorka dobivenog leukaferezom i lijeka Provenge postoji rizik od prenošenja zaraznih virusa (virus humane imunodeficiencije [HIV] 1 i 2, hepatitis B i C) na zdravstvene djelatnike koji rukuju lijekom. Prema tome, zdravstveni djelatnici se trebaju pridržavati odgovarajućih mjera opreza prilikom rukovanja uzorkom dobivenim leukaferezom ili lijekom Provenge.

Priprema infuzije

- Osigurajte aseptičko rukovanje prilikom pripreme infuzije

Što provjeriti prije primjene infuzije

- Potrebno je osigurati da je od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimljen finalni Napatuk za zbrinjavanje lijeka koji sadrži podatke o bolesniku, datum isteka roka valjanosti i status raspolaganja (odobren za infuziju ili odbijen).
- Mora biti potvrđeno da bolesnikov identitet odgovara jedinstvenoj informaciji o bolesniku na vrećici lijeka Provenge i na finalnom Napatku za zbrinjavanje lijeka.
- Nakon što je bolesnik pripremljen za infuziju te je zaprimljen finalni ODOBRENI Napatuk za zbrinjavanje lijeka, vrećica lijeka Provenge treba se izvaditi iz izoliranog spremnika i

pregledati kako bi se osiguralo da nema propuštanja, vanjskih oštećenja, stranih čestica ili grudica/ugrušaka.

- Sadržaj vrećice će biti blago mutan, kremaste do ružičaste boje. Lagano miješajte i resuspendirajte sadržaj vrećice provjeravajući sadrži li grudice ili ugruške. Sitne nakupine staničnog materijala raspršit će se laganim ručnim miješanjem.
- Ako vrećica s lijekom Provenge propušta, ako je oštećena ili ako su u vrećici i nakon miješanja ostale čestice ili grudice, lijek se **ne smije koristiti**.

Primjena

- Infuzija mora započeti prije isteka roka valjanosti naznačenog na finalnom Naputku za zbrinjavanje lijeka i na vrećici lijeka. **Nemojte započinjati infuziju lijeka Provenge kojem je istekao rok valjanosti.**
- Potrebno je koristiti samo jedan od 2 otvora za iglu na vrećici, koji se ne smije otvoriti prije primjene infuzije kako bi se izbjegla kontaminacija.
- Provenge se primijenjuje tijekom otprilike 60 minuta kroz iglu s velikim otvorom prikladnu za transfuziju crvenih krvnih stanica. Ovaj periferni sustav obično se koristi u kliničkoj praksi za transfuziju krvnih pripravaka. **Nemojte koristiti stanični filter za infuziju.** Potrebno je iskoristiti cijeli sadržaj vrećice za infuziju.
- U slučaju da se infuzija lijeka Provenge mora prekinuti, ista se ne smije nastaviti ako je infuzijska vrećica bila držana na sobnoj temperaturi (25 °C) više od 3 sata.

Nakon infuzije

- Po završetku infuzije, personaliziranu naljepnicu bolesnika potrebno je ukloniti s infuzijske vrećice i zaljepiti na karton bolesnika
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

VAŽNO - Nemojte primijenjivati Provenge infuzijom ako

- niste dobili finalni Naputak o zbrinjavanju lijeka od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- je finalni Naputak o zbrinjavanju lijeka označen kao ODBIJEN
- je istekao datum i vrijeme roka valjanosti
- jedinstveni podaci o bolesniku na vrećici infuzije ne odgovaraju bolesniku kojem je potrebno primijeniti lijek.
- je proizvod oštećen na bilo koji način (oštećena vrećica infuzije, propuštanje ili čestice/grudice koje su ostale u vrećici i nakon blagog ručnog miješanja).

Rok trajanja i posebne mjere pri čuvanju lijeka

Provenge ima rok trajanja od 18 sati u izoliranom spremniku koji se isporučuje u zdravstvenu ustanovu u kojoj će infuzija biti primijenjena. Vrećicu čuvati u izoliranom spremniku radi održavanja ispravne temperature čuvanja (2°C-8°C) do primjene. Ne odlagati u hladnjak niti zamrzavati spremnik.

Nakon vađenja iz izoliranog spremnika, Provenge je potrebno primijeniti odmah. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja ne smiju prijeći 3 sata na sobnoj temperaturi (25 °C).

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.