

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> šūnu/250 ml dispersija infūzijām.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1 Vispārējs apraksts

Autologas perifēro asiņu mononukleāras šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

### 2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Viens maiss satur autologas perifēro asiņu mononukleāras šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (prostatas skābās fosfatāzes-granulocītu makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru), tostarp vismaz 50 x 10<sup>6</sup> autologo CD54<sup>+</sup> šūnu.

Šūnu sastāvs un šūnu skaits Provenge devā ir atkarīgs no pacienta leukoforēzes. Papildus antigēnus saturošām šūnām (ASS) galprodukts tādējādi satur T šūnas, B šūnas, naturālo killeru (NK) šūnas un citas šūnas.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur aptuveni 800 mg nātrija un 45 mg kālija vienā infūzijā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dispersija ir viegli duļķaina, krēmkrāsas līdz rozā krāsā.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Provenge ir indicēta asimptomātiska vai minimāli simptomātiska metastātiska (iekšējos orgānus neskarōša), pret kastrāciju rezistenta prostatas vēža ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Provenge ir jāievada prostatas vēža medicīniskā ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un apstākļos, kuros jānodrošina atdzīvināšanas aprīkojuma pieejamība.

#### Devas

Viena Provenge deva satur vismaz 50 x 10<sup>6</sup> autologo CD54<sup>+</sup> šūnu, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF, suspendētas 250 ml Ringera laktāta šķīduma injekcijām, noslēgtā, konkrētam pacientam paredzētā poliiolefīna maisā.

Ieteicamais ārstēšanas kurss ir 3 devas ar apmēram 2 nedēļu intervālu. Apmēram 3 dienas pirms plānotā infūzijas datuma katras Provenge devas pagatavošanai veic standarta leukoforēzes procedūru. Pirms pirmās leukoforēzes procedūras ir jāveic pilnā asins analīze (CBC) un tās rezultātiem ir jābūt vietējai iestādei pieņemamās robežās. Atbilstoši vietējām prasībām var veikt papildu CBC analīzes.

Ja kāda iemesla dēļ pacients nevar saņemt plānoto Provenge infūziju un ārstēšanas kurss ir jāturpina, pacientam ir jāveic atkārtota leukoforēzes procedūra. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacients ir jābrīdina par šādu iespēju. Kontrolētajos klīniskajos pētījumos 25,4% ar Provenge ārstētajiem pacientiem bija vajadzīgas vairāk nekā 3 leukoforēzes procedūras, lai saņemtu 3 infūzijas. Pēcreģistrācijas pieredzē, kas aptver vairāk nekā 5000 ārstētu pacientu, biežums ir aptuveni 19% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kontrolētos klīniskajos pētījumos devu ievadīšanas intervāls bija no 1 līdz 15 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Premedikācija

Klīniskajos pētījumos bieži novēroja akūtas reakcijas pret infūziju, piemēram, drebuļus, nogurumu, drudzi, nelabumu un locītavu sāpes. Lai mazinātu šādas reakcijas, klīniskajos pētījumos pirms infūzijas tika lietota premedikācija, kas sastāvēja no paracetamola un prethistamīna līdzekļa.

Lai samazinātu iespējamās akūtās infūzijas reakcijas, piemēram, drebuļus un/vai drudzi, ieteicams pacientiem veikt premedikāciju, lietojot iekšķīgi paracetamolu un prethistamīna līdzekli apmēram 30 minūtes pirms Provenge ievadīšanas. Paracetamola un prethistamīna līdzekļa devām jāatbilst vietējai praksei.

Ja lieto premedikāciju, ir jāpievērš uzmanība pacienta stāvoklim un iespējamām kontraindikācijām/mijiedarbībām.

#### Devas pielāgošana

Akūtas infūzijas reakcijas gadījumā, atkarībā no reakcijas smaguma, infūziju var pārtraukt vai palēnināt. Pēc vajadzības ir jālieto piemērotas zāles, kas var ietvert paracetamolu, intravenozi H1 un/vai H2 blokatorus un petidīnu mazā devā.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos 23,8% ar Provenge ārstētajiem pacientiem infūzijas dienā bija nepieciešami opioīdi (viena petidīna deva) infūzijas reakciju dēļ (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ja Provenge infūzija ir jāpārtrauc, to nedrīkst atsākt, ja infūzijas maiss ir bijis istabas temperatūrā (25 °C) ilgāk par 3 stundām (skatīt 6.3. apakšpunktu).

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

##### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav veikti Provenge pētījumi ar pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi. Šiem pacientiem nevar sniegt īpašus devas ieteikumus.

##### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem un/vai hiperkaliēmiju un/vai ar kontrolēta kālija diētu

Provenge nav pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Infūzijā esošais kālija daudzums jāņem vērā, ievadot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem ar kontrolēta kālija diētu. Pirms Provenge ievadīšanas jāveic hiperkaliēmijas kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Provenge nav lietotas pediātriskai populācijai – bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem – indikācijai asimptomātisks vai minimāli simptomātisks metastātisks (iekšējos orgānus neskarošs), pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis pieaugušiem vīriešiem, kuriem ķīmijterapija vēl nav klīniski indicēta.

### Lietošanas veids

Provenge ir paredzēts tikai autologai lietošanai ar infūziju vēnā.

Provenge jāievada infūzijā vēnā apmēram 60 minūtēs. Infūzijai jāizlieto viss maisa tilpums. Nedrīkst lietot šūnu filtru. Organisma stāvokļa galvenie rādītāji ir jānosaka 30 minūtes pirms un 30 minūtes pēc katras infūzijas. Pēc katras infūzijas pacienti ir jānovēro vismaz 30 minūtes. Ārstiem ir jāreķinās ar to, ka pacienti ar kardiovaskulāro slimību vai ar sirds išēmijas risku jānovēro vismaz 60 minūtes pēc katras infūzijas, veicot organisma stāvokļa galveno rādītāju noteikšanu 30 minūtes pirms un 60 minūtes pēc infūzijas.

Ja Provenge infūzija ir jāpārtrauc, to nedrīkst atsākt, ja infūzijas maiss ir bijis istabas temperatūrā (25 °C) ilgāk par 3 stundām.

### Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm vai to ievadīšanas

Provenge nav pārbaudīts uz pārnēsājamām infekcijas slimībām, un tāpēc var radīt infekcijas slimību pārnesšanas risku veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar šīm zālēm. Rīkojoties ar Provenge, ir jāievēro piemēroti piesardzības pasākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir jāpārlicinās, ka no reģistrācijas apliecības īpašnieka ir saņemta APSTIPRINĀTA galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapa un zālēm nav beidzies derīguma termiņš (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pirms infūzijas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai pacienta informācijai uz Provenge maisa un galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapā.

Maiss ir jāizņem no izolējošā poliuretāna konteinera un jāpārbauda, vai tam nav sūces, ārēju bojājumu, svešķermeņu daļiņu vai piku/recekļu.

Maisa saturs būs viegli duļķains, krēmkrāsas vai rožains. Saudzīgi samaisiet un atkal suspendējiet maisa saturu, pārbaudot, vai tajā nav daļiņu, piku un recekļu. Nelielām šūnu materiāla pikām ir jāsadalās, saudzīgi saskalīnot ar rokām.

Nelietot, ja maisam rodas sūce, ar to rīkojoties, vai maisā saglabājas daļiņas vai pikas.

Pilnīgus norādījumus par to, kā sagatavot un rīkoties ar Provenge, skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Vispārējā daļa

Provenge ir paredzēts tikai autologai lietošanai un tās nekādā gadījumā nedrīkst lietot citiem pacientiem. Pirms infūzijas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai pacienta informācijai uz Provenge infūzijas maisa un galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapā (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

#### Akūtas infūzijas reakcijas

Pacientiem, kas ārstēti ar Provenge, novēroja akūtas infūzijas reakcijas. Akūtas infūzijas reakcijas (novērotas 1 dienas laikā pēc infūzijas) ietvēra, bet neaprobežojās ar drudzi, drebuļiem, elpošanas traucējumiem (dispneju, hipoksiju un bronhu spazmu), nelabumu, vemšanu, nogurumu, hipertensiju un tahikardiju. Akūtas infūzijas reakcijas gadījumā, atkarībā no reakcijas smaguma, infūzijas ātrumu var samazināt vai infūziju pārtraukt. Pēc vajadzības jālieto piemērota zāļu terapija.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos 23,8% ar Provenge ārstētajiem pacientiem infūzijas dienā bija nepieciešami opioīdi (viena petidīna deva) infūzijas reakciju dēļ (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar sirdsdarbības vai elpošanas traucējumiem ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Infekcija

Pacienti ar pozitīviem seroloģijas testiem uz cilvēka imūndeficīta vīrusu [HIV] 1 un 2, cilvēka T šūnu limfotropo vīrusu [HTLV] 1 un hepatītu B un C netika iekļauti kontrolētajos klīniskajos pētījumos. Šiem pacientiem dati nav pieejami.

Provenge lietošana ir jāatliek pacientiem ar aktīvu sistēmisku infekciju līdz tās izzušanai. Pacientiem, kas ārstēti ar Provenge, novēroja nopietnas infekcijas, ieskaitot sepsi. Dažas nopietnas infekcijas un sepse bija saistītas ar centrālo venozo katetru (CVK) lietošanu. Lai samazinātu ar katetriem saistīto infekciju risku, CVK lietošana jāapsver tikai pacientiem ar apgrūtinātu piekļuvi perifērām vēnām. Šiem pacientiem ir rūpīgi jāuzrauga infekcijas pazīmes un simptomi.

### Emboliski un trombotiski traucējumi

Provenge jālieto piesardzīgi pacientiem ar emboliskiem un trombotiskiem traucējumiem anamnēzē.

### Cerebrovaskulāra slimība

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos cerebrovaskulārus traucējumus (hemorāģisku un išēmisku trieku) novēroja 3,5% pacientu Provenge grupā, salīdzinot ar 2,6% pacientu kontroles grupā. Klīniskā nozīme nav skaidra.

### Kardiovaskulāri traucējumi

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos miokarda infarktu novēroja 0,8% pacientu Provenge grupā, salīdzinot ar 0,3% pacientu kontroles grupā. Klīniskā nozīmība nav skaidra.

### Pacienti ar pavājinātu imunitāti

Pēc rūpīga individuāla potenciālā riska-ieguvuma novērtēšanas Provenge jālieto piesardzīgi pacientiem, kam ir pavājināta imunitāte, ieskaitot pacientus, kas lieto imūnsupresantus. Dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

### Mikrobioloģiskā pārbaude

Provenge atļauj infūzijai, pamatojoties uz vairāku mikrobu un sterilitātes testu rezultātiem: mikrobioloģiskā piesārņojuma noteikšana izmantojot Grama krāsošanas metodi, endotoksīna saturs un sterilitātes procesa laikā ar 2 dienu inkubāciju, lai noteiktu, ka nenotiek mikrobu augšana. Pēdējā (7 dienu inkubācijas) sterilitātes testa rezultāti infūzijas laikā nebūs pieejami. Ja sterilitātes rezultāti ir pozitīvi mikrobioloģiskajam piesārņojumam pēc tam, kad atļauta Provenge infūzija, reģistrācijas apliecības īpašnieks par to paziņos ārstējošajam ārstam un var no ārsta pieprasīt papildu informāciju, lai noskaidrotu piesārņojuma avotu. Ārstam šis pacients ir atbilstoši jāuzrauga un/vai jāārstē.

### Piesardzība rīkojoties, lai kontrolētu infekcijas slimību

Provenge pagatavo no konkrētā pacienta asinīm un nepārbauda infekciju pārnesošu aģentu klātbūtni. Pacienta leikoforēzes materiālā pārbauda infekcijas pārnēsēju klātbūtni atbilstoši dalībvalsts prasībām. Tomēr, tā kā Provenge ir autologas zāles, pozitīvi testa rezultāti netraucē šo zāļu ražošanu. Tāpēc pacienta leikoforēzes materiāls un Provenge var radīt inficējošu vīrusu (HIV 1 un 2, B un C hepatīta) pārnese risku veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar šīm zālēm. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem ir jāievēro pienācīga piesardzība, rīkojoties ar leikoforēzes materiālu vai Provenge.

Papildus ir neliela iespēja/risks inficējošu vīrusu pārnesei pacientam, ja nav paredzēts, ka viņš ir šo zāļu saņēmējs. Tāpēc ir svarīgi precīzi ievērot procedūras, rīkojoties ar šīm zālēm un tās lietojot (skatīt 6.6. apakšpunktu). Stingri ieteicams pēc katras Provenge infūzijas pabeigšanas noņemt pacientam specifisko etiķeti no infūzijas maisa, uz kuras ir pacienta vārds un uzvārds, zāļu nosaukums un identifikācijas datu virknes (*chain of identity* (IDV)) zāļu sērijas numurs, un piestiprināt pacienta dokumentācijai, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sēriju.

### Kādos gadījumos nevar veikt Provenge infūziju

Dažos gadījumos pacients nevar saņemt plānoto Provenge infūziju. Tas var būt tāpēc, ka ražošanas laikā nav izpildīti izlaides kritēriji, derīguma termiņš ir pārsniegts vai pacients nevar iekļauties plānotajā infūzijas laikā. Šādos gadījumos, ja ārstēšana jāturpina, pacientam var būt jāveic papildu

leikoforēzes procedūra. Ieteicams, lai mazākais intervāls starp leikoforēzes procedūrām nebūtu īsāks par 2 nedēļām. Kontrolētajos klīniskajos pētījumos 25,4% ar Provenge ārstētajiem pacientiem bija vajadzīgas vairāk nekā 3 leikoforēzes procedūras, lai saņemtu 3 infūzijas. Pēcregistrācijas pieredzē, kas aptver vairāk nekā 5000 ārstētu pacientu, biežums ir aptuveni 19% (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Imunizācijas

Nav pētīts pacientu vakcinācijas risks un ieguvumi Provenge ārstniecības kursa laikā. Tāpēc ir rūpīgi jāapsver vakcinācijas ar dzīvām novājinātām vai inaktivētām vakcīnām, kad tiek lietotas Provenge.

#### Izglītojoši materiāli

Visiem ārstiem, kas gatavojas parakstīt Provenge, ir jāpārlūko izglītojošie materiāli un jāparaksta apmācību apstiprinoša veidlapa. Ārstiem ir jāapgādā pacienti ar izglītojošiem materiāliem, kā arī ar lietošanas instrukciju un pacienta brīdinājuma karti.

#### Nātrija un kālija saturs

Šīs zāles satur aptuveni 800 mg nātrija vienā infūzijā. Jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu. Šīs zāles satur arī aptuveni 45 mg kālija vienā infūzijā. Jāņem vērā pacientiem, kuriem ir pavājināta nieru darbība, un pacientiem, kuri ievēro diētu ar samazinātu kālija daudzumu.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem un/vai hiperkaliēmiju

Provenge nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Infūzijā esošais kālija daudzums jāņem vērā, ievadot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pirms Provenge ievadīšanas jāveic hiperkaliēmijas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi ar Provenge nav veikti.

Provenge ir paredzētas imūnsistēmas stimulēšanai. Pacienti ar pavājinātu imunitāti un pacienti, kas lietoja imūnsupresantus, nebija iekļauti kontrolētajos klīniskajos pētījumos. Vienlaicīga imūnsupresantu (piemēram, sistēmisku kortikosteroīdu) lietošana var mainīt to efektivitāti un/vai drošumu. Tāpēc, ārstējot ar Provenge, jāizvairās no vienlaicīgas imūnsupresantu (piemēram, sistēmisku kortikosteroīdu) lietošanas. Pacienti ir rūpīgi jāizmeklē, lai noteiktu, vai pirms ārstēšanas ar Provenge ir medicīniski pamatota imūnsupresantu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Provenge nav paredzētas lietošanai sievietēm.

#### Barošana ar krūti

Provenge nav paredzētas lietošanai sievietēm.

#### Fertilitāte

Ietekme uz vīriešu fertilitāti nav zināma.

Parastie reproduktīvās un attīstības toksikoloģijas pētījumi netiek uzskatīti par būtiskiem, ņemot vērā autologo šūnu terapijas zāļu īpašības un paredzēto klīnisko pielietojumu.

### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Provenge ir mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tās var izraisīt nogurumu, reiboni, sinkopi, drebuļus un galvassāpes. Pacienti ir jābrīdina nevadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja pēc infūzijas viņiem parādās šie simptomi.

### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Provenge drošuma novērtējums pamatots ar 601 prostatas vēža pacienta datiem no četriem randomizētiem, kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem (3 pētījumi par metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi un 1 pētījums par no androgēniem atkarīgu prostatas vēzi) un pēcreģistrācijas uzraudzības.

Būtiskas blakusparādības ietver akūtas infūzijas reakcijas, katetra sepsi, stafilokoku bakterēmiju, miokarda infarktu un akūtus cerebrovaskulārus traucējumus.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir drebuļi, nogurums, drudzis, nelabums, artralģija, galvassāpes un vemšana.

Galvenajā randomizētajā, kontrolētajā pētījumā (D9902B, IMPACT, skatīt 5.1. apakšpunktu) Provenge lietošanu blakusparādību dēļ pārtrauca 1,5% pacientu. Dažiem pacientiem attīstījās infekcija, ieskaitot sepsi. Dažiem pacientiem infekciju izraisīja piesārņotas zāles. Neliels skaits šo pacientu tāpēc pārtrauca ārstēšanu.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk sniegtā nevēlamo blakusparādību saraksta pamatā ir pieredze, kas gūta klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredze, un tās ir sakārtotas pēc orgānu sistēmas grupām un rašanās biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$ ), retāk ( $\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$ ), reti ( $\text{no } \geq 1/10\ 000 \text{ līdz } < 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos

Orgānu sistēmas grupa	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Bakterēmija
	Retāk	Katetra sepse Ar katetru saistīta infekcija Infekcija katetra vietā Sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija*
	Bieži	Trombocitopēnija*
	Retāk	Eozinofīlija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Reibonis Parestēzija* Mutes parastēzija* Galvassāpes
	Bieži	Akūti cerebrālvaskulāri traucējumi Tranzitora išēmijas lēkme Trīce Hipoestēzija Muguras smadzeņu kompresija Ģībonis
	Retāk	Cerebrāls infarkts
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Priekškambaru plandīšanās
	Retāk	Miokarda infarkts Miokarda išēmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Hipoksija Sēcoša elpa Dispneja
	Retāk	Bronhu spazma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana Nelabums
	Bieži	Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi Svīšana Nieve Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija Muskuļu sāpes
	Bieži	Muskuļu spazmas*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Hematūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Drebuļi Nogurums Drudzis Sāpes Astēnija
	Bieži	Gripai līdzīga slimība Diskomforta sajūta krūškurvī
	Retāk	Reakcija infūzijas vietā
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ļoti bieži	Citrāta toksicitāte*

\* Galvenokārt saistītas ar leukoforēzes procedūru



## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### Akūtas infūzijas reakcijas

Kontrolētos klīniskajos pētījumos 71,2% pacientu Provenge grupā attīstījās akūtas infūzijas reakcijas. Visbiežākās reakcijas ( $\geq 20\%$ ) bija drebuļi, drudzis un nogurums. Pacientiem, kuriem novēroja akūtas infūzijas reakcijas, 95,1% gadījumu tās bija vājas vai mērenas. Drudzis un drebuļi parasti izzuda 2 dienu laikā (attiecīgi 71,9% un 89,0% gadījumu).

Kontrolētos klīniskajos pētījumos smagas (3. pakāpes) infūzijas reakcijas novēroja 3,5% Provenge grupas pacientu. Reakcijas ietvēra drebuļus, drudzi, nogurumu, astēniju, dispneju, hipoksiju, bronhu spazmu, reiboni, galvassāpes, hipertensiju, muskuļu sāpes, nelabumu un vemšanu. Smagas reakcijas biežāk bija pēc otrās infūzijas (2,1% pret 0,8% pēc pirmās infūzijas) un samazinājās līdz 1,3% pēc trešās infūzijas. Dažus (1,2%) Provenge grupas pacientus hospitalizēja 1 dienas laikā pēc infūzijas, lai novērstu akūtas infūzijas reakcijas. Provenge grupas pacientiem nenovēroja 4. vai 5. pakāpes akūtas infūzijas reakcijas.

Kontrolētajos klīniskajos pētījumos 23,8% ar Provenge ārstētajiem pacientiem infūzijas dienā bija nepieciešami opioīdi (viena petidīna deva) infūzijas reakciju dēļ (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas apstākļos novēroja nopietnas akūtas infūzijas reakcijas, kas ietvēra hipotensiju un sinkopi. Dažos gadījumos bija vajadzīga hospitalizācija.

Pacienti ir jāinformē par reakciju aizkavētas parādīšanās iespēju un jānorāda par sazināšanos ar savu ārstu, ja novērojami dispnejas, bronhu spazmas, reiboņa, izsitumu vai drudža simptomi.

### Infekcija

Kontrolētos klīniskajos pētījumos infekciju novēroja 27,5% Provenge grupas pacientu un 27,7% personu kontroles grupā. Nopietnu infekciju novēroja 4,7% Provenge grupas pacientu un 4,0% personu kontroles grupā. Visbiežāk novērotā nopietnā infekcija Provenge grupā bija katetra sepse (0,7%), stafilokoku bakterēmija (0,7%), sepse (0,7%), stafilokoku sepse (0,5%) un pneimonijs (0,5%).

Pēcregistrācijas uzraudzībā ir saņemti ziņojumi par nopietnu infekciju, ieskaitot ar ierīci saistītu infekciju, ar ierīci saistītu sepsi, pneimonijs, sepsi, bakterēmiju un urīnizvades sistēmas infekciju.

### Ar leukoformēzi saistītas nevēlamās blakusparādības

Apmēram 3 dienas pirms infūzijas katras Provenge devas pagatavošanai nepieciešama standarta leukoformēzes procedūra. Leukoformēzē visbiežāk lietojamais antikoagulants ir citrāts, un tas var izraisīt hipokalcēmiju. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības  $\leq 1$  dienu pēc leukoformēzes procedūras kontrolētajos klīniskajos pētījumos ietvēra citrāta toksicitāti (14,6%), mutes parestēziju (12,0%) un parestēziju (11,1%). Papildus bieži novērotās nevēlamās blakusparādības  $\leq 1$  dienu pēc leukoformēzes procedūras kontrolētajos klīniskajos pētījumos ietvēra nogurumu (5,5%), muskuļu spazmas (4,0%), drebuļus (3,0%), reiboni (2,8%) un anēmiju (2,8%). Papildus, spontānajos pēcregistrācijas ziņojumos ir ziņots par trombocitopēniju, kas laika ziņā saistīta ar leukoformēzi.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9 Pārdozēšana**

Katrā Provenge infūzijā ir iekļauts maksimālais šūnu skaits, kādu var saražot no vienas leukoformēzes procedūras. Šūnu skaits Provenge nepārsniedz šūnu skaitu, kas iegūts leukoformēzē. Nav zināmi pārdozēšanas gadījumi ne no vienas infūzijas, nedz arī no pilnā ārstniecības kursa ar Provenge.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulants: citi imūnstimulanti, ATĶ kods: L03AX17.

#### Darbības mehānisms

Provenge ir autologu šūnu imūnterapijas līdzeklis, kas izveidots, lai inducētu imūno atbildes reakciju, kas vērsta pret prostatas skābo fosfatāzi (PAP) – antigēnu, kas tiek ekspresēts vairumā prostatas vēža veidu. No pacientiem paņemtās perifēro asiņu mononukleārās šūnas tiek kultivētas ar PAP-GM-CSF – sajūgtu proteīnu, kas sastāv no PAP, saistītu ar granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru (GM-CSF), un imūno šūnu aktivatora. Kultivējot *ex vivo* ar PAP-GM-CSF, aktivētās APC šūnas (antigēnu saturošās šūnas) uzņem un iestrādā rekombinanto mērķa antigēnu peptīdos, kas pēc tam tiek piegādāti T-šūnām. Zāļu raksturojums rāda, ka PAP un PAP-GM-CSF sajūgtā proteīna specifiskās T-šūnas tiek ģenerētas ārstēšanas laikā un ir atrodamas pacienta perifērajās asinīs pēc ārstēšanas ar Provenge.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Kā daļa no sērijas izlaides, katras zāles novērtē antigēnu saturošo šūnu (APC) aktivēšanā pēc palielinātas CD54 ekspresijas uz virsmas, kultivējot ar PAP-GM-CSF. CD54 ir adhēzijā un stimulācijā iesaistīta molekula, kas ir būtiska imunoloģiskās sinapses veidošanai starp APC un T-šūnu. CD54 satura palielināšanās korelē ar vispārējo dzīvildzi randomizētajos, kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kas veikti ar Provenge metastātiskā pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža ārstēšanā. Klīniskajā pētījumā D9902B (IMPACT), 237 no 512 randomizētajiem pacientiem novērtēja humorālās vai šūnu imūnās atbildes (T-šūnu proliferācija un gamma-interferons ( $\gamma$ IFN) ELISPOT) pret mērķa antigēniem sākotnēji un 6., 14. un 26. nedēļā. Provenge grupā pārbaudes periodā novēroja antivielu (IgM un IgG) atbildes reakciju pret PAP-GM-CSF un PAP antigēniem. T-šūnu proliferācijas un  $\gamma$ IFN ELISPOT atbildes reakciju pret PAP un PAP-GM-CSF novēroja šūnās, kas savāktas no pacientu perifērajām asinīm pārbaudes periodā ar Provenge ārstēto grupā, bet nenovēroja kontrolgrupā. Bija korelācija starp šūnu vai antivielu atbildes reakciju pret PAP vai PAP-GM-CSF Provenge grupā un dzīvildzes palielināšanos. Neitralizējošo antivielu veidošanās pret GM-CSF bija pārejoša.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Provenge efektivitāti un drošumu pacientiem ar asimptomātisku vai minimāli simptomātisku metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi pētīja trijos līdzīgos III fāzes randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos, daudzcentru pētījumos: D9902B (IMPACT), D9901 un D9902A. Šajos pētījumos iesaistītajiem pacientiem ārstēšana ar ķirurģisku vai zāļu kastrāciju (piemēram, ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona [LHRH] agonistu vai gonadotropīna atbrīvotājhormona [GnRh] antagonistu) bija nesekmīga un viņiem bija metastāzes mīkstajos audos un/vai kaulos. Pacientiem nebija vajadzīgi opiātu pretsāpju līdzekļi sāpju pārvaldībai un vairums iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju.

Pēc randomizācijas pacientiem abās grupās veica 3 leukoforēzes procedūru sēriju (ar apmēram 2 nedēļu intervālu, robežās no 1 līdz 15 nedēļām). Pēc katras leukoforēzes aptuveni 3 dienu laikā veica Provenge vai kontrolpreparāta infūziju. Kontrolpreparāts bija neaktivētas autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas. Slimībai progresējot, pacientus pēc ārsta ieskatiem ārstēja ar citu pretvēža terapiju. Kontroles grupas pacienti varēja iesaistīties atklāta protokola pētījumā un saņemt eksperimentālas autologo šūnu zāles, kas ražotas no šūnām, kuras sasaldētas tajā laikā, kad tika izgatavots kontroles produkts.

#### Pētījums IMPACT

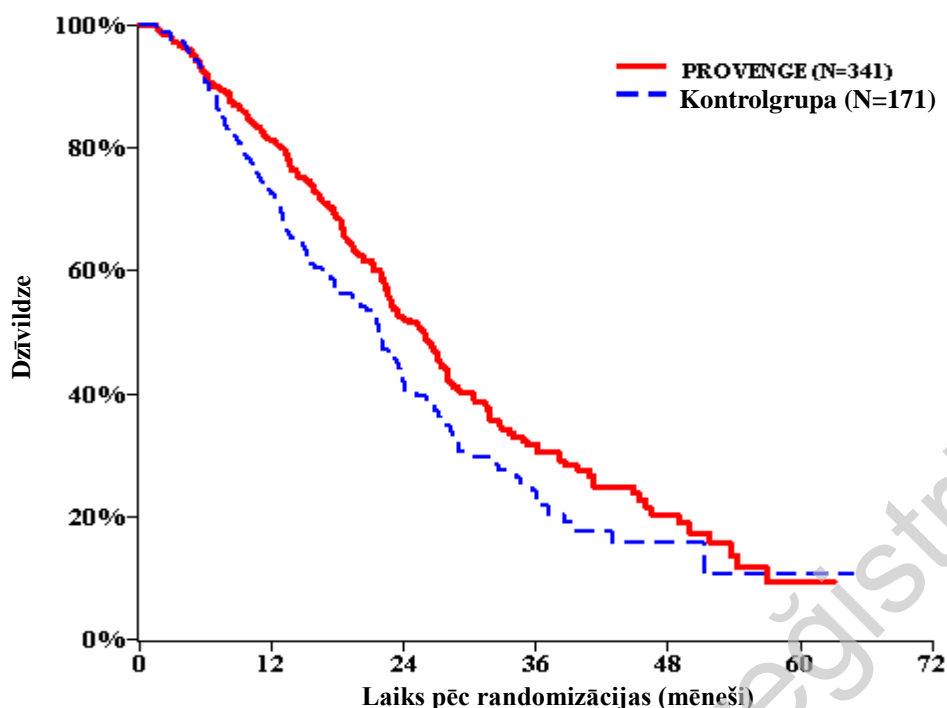
Pētījums IMPACT bija randomizēts, dubultmaskēts, kontrolēts, daudzcentru pētījums pacientiem ar asimptomātisku vai minimāli simptomātiski metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi. Piemērotiem pacientiem bija mīkstajos audos un/vai kaulos metastazējoša slimība ar pašreizēju vai slimības vēsturē bijušu slimības progresēšanu vienlaicīgi ar ķirurģisku vai medikamentozu kastrēšanu,

par ko liecināja seruma prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeņa un/vai kaulu vai mīksto audu slimības progresēšana un Austrumu sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)) veiktspējas stāvoklis 0 vai 1. Izslēgšanas kritēriji ietvēra iekšējo orgānu (aknu, plaušu vai smadzeņu) metastāzes, ļaundabīgus pleirālus izsvīdumus vai ļaundabīgus ascītus, patoloģiskus garo kaulu lūzumus, draudošus patoloģiskus garo kaulu lūzumus (kortikālā slāņa erozija rentgenogrāfijā >50%), muguras smadzeņu kompresiju, mērenas vai stipras sāpes, kas saistītas ar prostatas vēzi, un narkotiku lietošanu saistībā ar vēža izraisītām sāpēm, un ārstēšanu ar ķīmijterapiju vismaz 3 mēnešus pirms randomizācijas. Primārais efektivitātes kritērijs bija kopējā dzīvildze. Sekundārie efektivitātes kritēriji ietvēra laiku līdz objektīvai slimības progresēšanai, laiku līdz klīniskai progresēšanai un PSA līmeņa dubultošanās laiku (PSADT).

Kopā 512 pacientus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu Provenge (n=341) vai kontrolpreparātu (n=171). Mediānas vecums bija 71 gads, 90% pacientu bija baltās rases pārstāvji un visiem dzīvildze bija vismaz 6 mēneši. Radikāla prostektomija bija veikta 35% pacientu, lokāla radioterapija 54% un kombinētā androgēnu blokāde – 82%. Visiem pacientiem sākotnēji testosterona līmenis bija < 50 ng/ml. No visiem pacientiem 48% saņēma bifosfonātus un 18% bija pirms tam saņēmuši ķīmijterapiju, ieskaitot docetakselu. ECOG veiktspēja 0 bija 82% pacientu; 75% Glīsona summa ≤ 7; 44% bija kaulu un mīksto audu slimība; 48% slimība bija tikai kaulos; 7% slimība bija tikai mīkstajos audos un 43% bija vairāk nekā 10 metastāžu kaulos.

Pacientiem, kurus ārstēja ar Provenge, statistiski nozīmīgi uzlabojās kopējā dzīvildze ar 22,5% nāves riska samazinājumu, salīdzinot ar kontrolgrupu (skatīt 2. tabulu un 1. attēlu). No kontroles grupas pacientiem 64% pārgāja uz grupu, kas saņēma eksperimentālas autologo šūnu imūnterapijas zāles, kas ražotas no šūnām, kuras sasaldētas kontrolpreparāta ražošanas laikā; pacienti netika randomizēti turpmākai autologo šūnu imūnterapijai.

## 1. attēls Kaplana-Meiera kopējās dzīvildzes līkne, pētījums



Retrospektīva apakšgrupas analīze norāda uz lielāku Provenge ārstēšanas iedarbību pacientiem ar sākotnējo PSA < 22,1 ng/ml [HR= 0,521 (95% TI: 0,309; 0,879)]. Vidējus rezultātus novēroja pacientiem ar sākotnējo PSA > 22,1 līdz 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% TI: 0,431; 1,088)] un pacientiem ar sākotnējo PSA > 50,1 līdz 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% TI: 0,532; 1,262)]. Mazāku ārstēšanas iedarbību novēroja pacientiem ar sākotnējo PSA > 134,1 ng/ml [HR=0,853 (95% TI: 0,554; 1,315)].

Laika līdz objektīvai slimības progresēšanai, laika līdz klīniskai progresēšanai vai PSA līmeņa dubultošanās laika (PSADT) analīzes neveda statistiski ticamus rezultātus.

### Atbalstoši pētījumi

Pētījums D9901 bija randomizēts, dubultmaskēts, kontrolēts, daudzcentru pētījums pacientiem ar metastātisku, pret kastrēšanu rezistentu prostatas vēzi bez sāpēm, kas saistītas ar vēzi. Primārais efektivitātes kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai, kas neveda statistiski nozīmīgu rezultātu. Kopējā dzīvildze nebija pētījuma kritērijs, bet bija pakļauta iepriekš noteiktai analīzei. Ar Provenge ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgs dzīvildzes ieguvums, salīdzinot ar kontrolgrupu.

Trešo pētījumu, D9902A, pēc plānojuma līdzīgu pētījumam D9901, pārtrauca pirms plānoto datu uzkrāšanas, pamatojoties uz slimības progresēšanas rezultātiem pētījumā D9901. Primārais efektivitātes kritērijs bija laiks līdz slimības progresēšanai un sekundārais efektivitātes kritērijs bija kopējā dzīvildze. Neviena kritērija rezultāti nebija statistiski nozīmīgi.

### Pētījuma rezultātu kopsavilkums

2. tabulā parādīti kopējās dzīvildzes rezultāti, kas iegūti pētījumos IMPACT, D9901 un D9902A.

**2. tabula Kopējās dzīvildzes kopsavilkums (visi randomizētie pacienti)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontrolgrupa (N=171)	Provenge (N=82)	Kontrolgrupa (N=45)	Provenge (N=65)	Kontrolgrupa (N=33)
Kopējā dzīvildze Mediāna, mēneši (95% TI)	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)
Riska koeficients (95% TI)	0,775 <sup>a</sup> (0,614; 0,979)		0,586 <sup>b</sup> (0,388; 0,884)		0,786 <sup>b</sup> (0,484; 1,278)	
p vērtība 36 mēnešu dzīvildze (%)	0,032 <sup>a</sup> 32%                  23%		0,010 <sup>c</sup> 34%                  11%		0,331 <sup>c</sup> 32%                  21%	

<sup>a</sup> Riska koeficienta un p vērtības pamatā ir Koksas modelis, kas pielāgots PSA (ln) un LDH (ln) un stratificēts pēc bifosfonāta lietošanas, metastāžu skaita kaulos un primārā Glīsona skaitļa.

<sup>b</sup> Riska koeficienta pamatā ir nepielāgots Koksas modelis.

<sup>c</sup> p vērtība pamatota ar Mantela-Koksas testu.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās Provenge pediātriskās populācijas apakšgrupās par prostatas vēža ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Provenge ir autologo šūnu zāles. Provenge sastāvs ir tāds, ka tam nav pielietojami parastie farmakokinētikas, uzsūkšanas, sadalījuma, metabolisma un eliminācijas pētījumi.

## 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Netika veikti parastie toksikoloģijas, kancerogenitātes, mutagenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumi.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds  
Nātrijs laktāts  
Kālijs hlorīds  
Kalcija hlorīds.

### 6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

Izolētā konteinerā

18 stundas.

### Pēc izņemšanas no izolētā konteinerā

Šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja neizlieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā nedrīkst pārsniegt 3 stundas istabas temperatūrā (25 °C).

## 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Lai uzturētu pareizu uzglabāšanas temperatūru (2 °C–8 °C), līdz infūzijai uzglabājiet maisu izolētajā konteinerā. Konteineru neatdzesēt vai nesasaldēt.

## 6.5 Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

250 ml dispersijas maisā (gaisu caurlaidīgā poliolefīna trijsslāņu lamināta maisā ar 3 paraugu ņemšanas pieslēgvietām (2 vietas caurduršanai ar smaili un 1 vieta ar aizkausētu cauruli)).

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Provenge ir paredzētas tikai autologai lietošanai. Pirms infūzijas ir jāsalīdzina pacienta identitāte atbilstība ar būtisko unikālo pacienta informāciju uz infūzijas maisa un galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapas.

Infekcijas pārnēsēju klātbūtne Provenge nav pārbaudīta. Pacienta leikoforēzes materiālā pārbauda infekciju pārnēsēju klātbūtni atbilstoši dalībvalsts prasībām. Tomēr, tā kā tās ir autologas zāles, pozitīvi testa rezultāti netraucē šo zāļu ražošanu. Pacienta leikoforēzes materiāls un Provenge var radīt infekcijas slimību pārnēsēšanas risku veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar šīm zālēm. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem ir jāievēro pienācīga piesardzība, rīkojoties ar leikoforēzes materiālu vai Provenge (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Norādījumi par rīkošanos.

*Pirms rīkošanās ar Provenge vai to ievadīšanas*

- Provenge piegādā tieši tai medicīnas iestādei, kurā ievadīs infūziju. Infūzijas maiss ir ievietots izolējošā poliuretāna konteinerā un iepakots pārvadāšanas kastē. Izolētais konteineris un tajā ievietotās gēla pakas ir paredzētas, lai uzturētu atbilstošu Provenge temperatūru pārvadāšanas un uzglabāšanas laikā līdz infūzijai. Neapstarot.
- Ārējā pārvadāšanas kaste ir jāatver, lai pārlicinātos, ka virs izolētā konteinerā atrodas zāļu un pacientam specifiskās etiķetes. Neizņemiet šo izolēto konteineru no pārvadāšanas kastes un neatveriet izolētā konteinerā vāku, līdz pacients ir sagatavots infūzijai.

### *Infūzijas sagatavošana*

Rūpējieties, lai nodrošinātu aseptisku apiešanos sagatavojot infūziju.

### Kas jāpārbauda pirms infūzijas

- Ir jāpārlicinās, ka galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapa, kas satur pacientu identificējošos datus, derīguma termiņa datumu un laiku un izvietojuma datus (apstiprinājumu vai noraidījumu infūzijai), ir saņemta no reģistrācijas apliecības īpašnieka.
- Ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajai unikālajai pacienta informācijai uz Provenge maisa un galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapas.
- Kad pacients ir sagatavots infūzijai un saņemta galaprodukta izlaides veidlapa ar lietošanas derīguma APSTIPRINĀJUMU, Provenge maiss ir jāizņem no izolētā konteinerā un jāpārbauda, vai tam nav sūces, ārēju bojājumu, svešķermeņu daļiņu vai piku/recekļu.
- Maisa saturs būs viegli duļķains, krēmkrāsas līdz rozā krāsā. Saudzīgi samaisiet un atkal suspendējiet maisa saturu, pārbaudot, vai tajā nav piku un recekļu. Nelielām šūnu materiāla pikām ir jāsadalās, saudzīgi saskalinot ar rokām.
- Ja Provenge maisam ir sūce, tas ir bojāts vai maisā saglabājas daļiņas vai pikas pēc saudzīgas saskalināšanas ar rokām, šīs zāles **nedrīkst lietot**.

### *Ievadīšana*

- Infūzija jāsāk pirms derīguma datuma un laika beigām, kas norādītas galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapā un uz maisa etiķetes. **Nesāciet infūziju ar Provenge, kam beidzies derīguma termiņš.**
- Drīkst lietot tikai vienu no 2 caurduramajām vietām un, lai izvairītos no piesārņošanas, to nedrīkst atvērt pirms ievadīšanas.
- Provenge infūziju veic apmēram 60 minūšu laikā caur liela diametra adatu, kas ir piemērota sarkano asins šūnu transfūzijai. Šo perifērās ievadīšanas sistēmu parasti lieto klīniskajā praksē asins komponentu pārļiešanai. **Infūzijā nelietojiet šūnu filtru.** Jāizlieto viss infūzijas maisa tilpums.
- Ja Provenge infūzija ir jāpārtrauc, to nedrīkst atsākt, ja infūzijas maiss ir bijis istabas temperatūrā (25 °C) ilgāk par 3 stundām.

### *Pēc infūzijas*

- Pēc infūzijas pabeigšanas no infūzijas maisa jānoņem konkrētā pacienta etiķete un jāpievieno pacienta dokumentiem.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Apvienotā Karaliste

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/867/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**



## A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nīderlande

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nīderlande

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums sešu mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### • Riska mazināšanas papildu pasākumi

Pirms Provenge ieviešanas jebkurā dalībvalstī, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāsaņemto izglītojošo materiālu saturs un formāts ar Zāļu valsts aģentūru. Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir

arī jāsaskaņo ar Zāļu valsts aģentūru visas prasības aferēzes centru iepriekšējam auditam un apmācības kursiem veselības aprūpes speciālistiem par Provenge lietošanu.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka visi veselības aprūpes speciālisti, kas varētu izrakstīt vai lietot Provenge, saņems turpmāk norādītos materiālus:

1. Zāļu aprakstu
2. Izglītojošo materiālu veselības aprūpes speciālistiem
3. Provenge ārstēšanas pārbaudes punktu veidlapas
4. Aferēzes katetru aprūpes lapas
5. Izglītojošus materiālus pacientiem
6. Pacienta brīdinājuma karti plānoto leukoforēzes un infūzijas datumu pierakstīšanai

Izglītošajam materiālam veselības aprūpes profesionāļiem jāietver turpmāk minētie galvenie elementi:

- Apmācību pabeigšanas veidlapa, kas saskaņota ar Valsts zāļu aģentūru
- Pacientu atlasīšana ārstēšanai ar Provenge
- Īpašas prasības rīcībai ar Provenge un šo zāļu ievadīšanai
- Prasības pret identifikācijas datu virkni
- Par nepieciešamību apgādāt pacientus ar izglītojošo materiālu un paskaidrojumiem par pacienta brīdinājuma karti
- Par ES reģistru, kurā reģistrēti metastātiska, pret kastrāciju rezidenta prostatas vēža pacienti un par pacientu iekļaušanu tajā.

Izglītošajam materiālam pacientiem un/vai aprūpētājiem jāizskaidro:

- Leukoferēzes process
- Ārstēšanas process ar Provenge

### Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Izveidot un uzturēt Eiropas Savienībā reģistru, lai novērotu vīriešus ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi pēc ārstēšanas ar Provenge vispārējās dzīvildzes, išēmiskās triekas vai miokarda infarkta riska, kā arī citu zināmu un iespējamu risku novērtēšanai (novērošanas pētījums P13-1)	Pētījuma protokols jāiesniedz kopā ar pirmo PADZu Starpposmu dati jāiesniedz katrā PADZā Pētījuma noslēguma ziņojums jāiesniedz līdz 2018. gada 31. decembrim
Iesniegt datus no ASV novērošanas reģistra (PROCEED, pētījums P10-3)	Starpposmu dati jāiesniedz katrā PADZā Pētījuma noslēguma ziņojums jāiesniedz līdz 2016. gada 30. septembrim
Iesniegt rezultātus, kas iegūti pētījumā P-11, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā, kurā Provenge novērtē salīdzinājumā ar placebo pacientiem ar nemetastātisku prostatas vēzi, kuriem pēc radikālās prostatektomijas paaugstinās PSA līmenis	Pētījuma noslēguma ziņojums jāiesniedz līdz 2020. gada 31. decembrim
Veikt pētījumu P12-1, lai novērtētu raksturlielumus, kas ļauj paredzēt pozitīvus rezultātus attālu metastāžu attēlveides pētījumā pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi. Pētījumam jāsniedz kopsavilkums par pacientu bāzlīnijas raksturlielumiem, ieskaitot PSA	Pētījuma protokols jāiesniedz 1 mēneša laikā pēc reģistrācijas Pētījuma rezultāti jāiesniedz katru gadu Pētījuma noslēguma ziņojums jāiesniedz līdz 2019. gada 31. decembrim

un PSA divkāŗša pieauguma laiku, pacientu skaitu, kuriem izveidojas metastātiska slimība, pēc metastātiskas slimības diagnosticēšanas saņemtajām zālēm, un pēc tam saņemto zāļu efektivitātes parametriem, ieskaitot PSA progresēšanu, izdzīvošanu bez PSA progresēšanas, laiku līdz nākošās līnijas zāļu lietošanai un kopējo dzīvildzi.	
---	--

Zāles vairs nav reģistrētas

**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IZOLĒTS POLIURETĀNA KONTEINERS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> šūnu/250 ml dispersija infūzijām.

Autologas perifēro asiņu mononukleāras šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens maiss satur autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (prostatas skābās fosfatāzes-granulocītu makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru), tostarp vismaz 50 x 10<sup>6</sup> autologo CD54<sup>+</sup> šūnu.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds

Nātrijs laktāts

Kālijs hlorīds

Kalcija hlorīds

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Dispersija infūzijām.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Saudzīgi saskaliniet un atkal suspendējiet maisa saturu.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozām infūzijām

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tikai autologai lietošanai.

Nenoņemiet augšējo izolējošo vāku un neatveriet izolējošo kastī, kamēr nenotiek abi šie notikumi:

- Izsniegta galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapa, kas apstiprina, ka šīs zāles ir APSTIPRINĀTAS
- Pacients ir ieradies centrā un ir gatavs infūzijai

Nesāciet infūziju, ja beidzies derīguma termiņš, pēc 3 stundu uzglabāšanas istabas temperatūrā (25 °C) vai ja, neraugoties uz saudzīgu saskalināšanu, ir redzamas daļiņas/pikas.

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: datums {DD. mēnesis GGGG}, laiks {st:min}, laika zona

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Lai uzturētu pareizu uzglabāšanas temperatūru (2 °C–8 °C), līdz infūzijai uzglabājiet maisu izolētajā konteinerā. Konteineru neatdzēsēt vai nesasaldēt.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/13/867/001

## 13. PARTIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija/IDV {sērijas numurs/identifikācijas datu virkne}  
Vārds, otrā vārda iniciālis, uzvārds {pacienta vārds un uzvārds}  
DzD {pacienta dzimšanas datums}

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

Zāles vairs nav reģistrētas



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **INFŪZIJAS MAISS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> šūnu/250 mL dispersija infūzijām.

Autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Viens maiss satur autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (prostatas skābās fosfatāzes-granulocītu makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru), tostarp vismaz 50 x 10<sup>6</sup> autologo CD54<sup>+</sup> šūnu.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Nātrijs hlorīds

Nātrijs laktāts

Kālijs hlorīds

Kalcija hlorīds

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Dispersija infūzijām.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS (-I)**

Saudzīgi saskaliniet un atkal suspendējiet maisa saturu.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozām infūzijām.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tikai autologai lietošanai.

Nesāciet infūziju, ja beidzies derīguma termiņš, pēc 3 stundu uzglabāšanas istabas temperatūrā (25 °C) vai ja, neraugoties uz saudzīgu samaisīšanu, ir redzamas daļiņas/pikas.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz: datums {DD. mēnesis GGGG}, laiks {st:min}, laika zona

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Lai uzturētu pareizu uzglabāšanas temperatūru (2 °C–8 °C), līdz infūzijai uzglabājiet maisu izolētajā konteinerā. Konteineru neatdzesēt vai nesasaldēt.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

## 13. PARTIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija/IDV {sērijas numurs/identifikācijas datu virkne}  
Vārds, vidējais iniciālis, uzvārds {pacienta vārds un uzvārds}  
DzD {pacienta dzimšanas datums}

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> autologo CD54<sup>+</sup> šūnu/250 ml dispersija infūzijām

Autologas perifēro asiņu mononukleāras šūnas, aktivētas ar PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatiet 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Provenge un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Provenge lietošanas
3. Kā lietot Provenge
4. Iespējamās Provenge blakusparādības
5. Kā uzglabāt Provenge
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Provenge un kādam nolūkam tās lieto

Provenge lieto prostatas vēža kontrolei. Šīs zāles sastāv no imūnsistēmas šūnām (Jūsu organisma dabiskās aizsargsistēmas daļa), kas paņemtas no Jūsu paša asinīm (sauc arī par autologām imūnsistēmas šūnām). Šīs imūnsistēmas šūnas tad tiek samaisītas ar antigēnu (olbaltumu, kas spēj stimulēt Jūsu imūnsistēmu) īpašā ražotnē. Ievadot vēnā pa pilienam (infūzijā), Provenge darbojas, apmācot jūsu imūnsistēmas šūnas atpazīt prostatas vēža šūnas un tām uzbrukt.

Provenge lieto, lai ārstētu prostatas vēzi, kas izplatījies ārpus prostatas, bet ne uz aknām, plaušām vai smadzenēm, un vairs nereaģē pret zālēm, kas pazemina vīriešu hormona testosterona līmeni pacientiem, kas netiek uzskatīti par piemērotiem ķīmijterapijai.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Provenge lietošanas

**Nelietojiet Provenge šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret aktīvajām vielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem apstākļiem, kas uzskaitīti turpmāk, jo Jums būs nepieciešama rūpīga uzraudzība infūzijas laikā un pēc tam:

- infekcija, kas skar visu Jūsu ķermeni (piemēram, sepse, kas izpaužas kā augsta temperatūra, paātrināta sirdsdarbība vai elpošana);
- trieka slimības vēsturē;
- sirds stāvoklis, ieskaitot aizsprostotus sirds asinsvadus, kas var izraisīt sirdstrieku;
- ja Jums ir imūnsistēmas traucējumi (Jūsu imūnsistēmas spēja cīnīties ar infekcijām ir pavājināta) vai Jūs lietojat imūnsupresantus (piemēram, tādus, ko lieto, lai novērstu orgānu atgrūšanu, un dažas zāles, kuras lieto reimatiskā artrīta, multiplās sklerozes, Krona slimības un čūlainā kolīta ārstēšanai).

- Jūs esat uz kontrolētas nātrija/kālija diētas vai Jums ir pavājināta nieru funkcija.

Jūsu ārsts var izlemt, ka Provenge nav Jums piemērotas viena vai vairāku šo apstākļu dēļ.

**Pirmajā infūzijas dienā** Provenge var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, piemēram:

- augsta temperatūra, drebuļi, elpošanas traucējumi;
- slikta dūša un vemšana;
- nogurums;
- paātrināta sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, zems asinsspiediens, ģībonis.

Lai mazinātu šīs reakcijas, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot paracetamolu un prethistamīna zāles apmēram 30 minūtes pirms Jūsu ārstēšanas ar Provenge.

Ja Jums ir **smagas reakcijas infūzijas laikā**, jūsu ārsts var vai nu palēnināt infūziju, vai to pārtraukt. Jums var pēc vajadzības dot arī citas zāles. Pasakiet ārstam vai medmāsai, ja infūzijas laikā Jūs nejūtaties labi.

Provenge ražo īpaši Jums, izmantojot Jūsu paša asinis, un tās nedrīkst lietot nevienam citam.

Provenge pirms lietošanas veic vairākas pārbaudes, lai pārliecinātos, ka tas ir sterils. Šīs zāles Jums jāievada īsā laikā pēc to saražošanas, tāpēc galīgie sterilitātes pārbaudes rezultāti ne vienmēr var būt pieejami pirms Jūs saņemat Provenge infūziju. Ja šie galīgie rezultāti rāda, ka Jūsu zāles nav sterilas, to paziņos Jūsu ārstam un Jūs rūpīgi novēros, lai pamanītu jebkādas infekcijas pazīmes un atbilstoši ārstētu.

### **Kad Provenge nevar lietot**

Dažos gadījumos Jūs nevarat saņemt plānoto Provenge infūziju. Tam var būt vairāki cēloņi, piemēram, ja:

- ir sarežģījumi tajā laikā, kad Jūsu asins šūnas paņem Provenge ražošanai,
- nepietiek vajadzīgā šūnu veida šo zāļu ražošanai,
- zāles ir piesārņotas,
- aizkavējas Provenge piegāde klīnikai, kurā Jūs ārstēs,
- bojātas zāles, kad Provenge piegādā Jūsu klīnikā, piemēram, zāles saturošajam maisam ir sūce, vai šūnas ir izveidojušas pikas, kuras nav iespējams izkļaudēt.

Šādos gadījumos, ja Jūsu ārsts nolemj, ka ārstēšanas kurss ir jāturpina, viņš vienosies par vēl vienu Jūsu asins šūnu iegūšanu (leikoforēzi) un ražošanas procesu atkārtos (informāciju par leikoforēzi skatiet 3. sadaļā). Klīniskajos pētījumos apmēram ceturtajai daļai pacientu bija vajadzīgas vairāk nekā 3 leikoforēzes procedūras, lai saņemtu 3 Provenge infūzijas.

### **Bērni un pusaudži**

Provenge paredzēts tikai pieaugušiem vīriešiem. To nedrīkst dot bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

### **Citas zāles un Provenge**

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jūs lietojat, esat nesen lietojis vai varētu lietot kādas citas zāles. Tas ietver zāles, kas saņemamas bez receptes un ārstniecības augu līdzekļus.

Provenge ir paredzētas, lai stimulētu Jūsu imūnsistēmu, un tāpēc nebūtu piemērota ārstēšana ar Provenge, ja Jūs pašlaik lietojat citas zāles, kas var ietekmēt Jūsu imūnsistēmas spēju reaģēt pret Provenge, t. i., imūnsupresantus, piemēram, tādus, ko lieto, lai ārstētu vai novērstu orgānu atgrūšanu, vai noteiktas zāles, ko lieto reimatiskā artrīta, multiplās sklerozes, Krona slimības un čūlainā kolīta ārstēšanai.

Ja Jums ir nepieciešama vakcinācija laikā, kad saņemat Provenge, Jums par to vispirms jāaprunājas ar savu ārstu.

### **Grūtniecība, zīdīšanas periods un barošana ar krūti**

Provenge ir domāta lietošanai tikai vīriešiem. Pašreiz nav zināma Provenge ietekme uz vīriešu fertilitāti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Provenge infūzijas saņemšanas Jums var būt nogurums, ģībonis, reibonis, galvassāpes vai drebuļi. Ja tas notiek, nevadiet transportlīdzekli un nelietojiet nekādus darbarīkus vai mehānismus, kamēr nejūtaties labāk.

### **Provenge satur nātriju un kāliju**

Šīs zāles satur:

- aptuveni 800 mg nātrija vienā infūzijā. Tas ir jāņem vērā pacientiem ar sirds slimībām vai nātrija ierobežojumu diētā,
- aptuveni 45 mg kālija vienā infūzijā. Tas ir jāņem vērā pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kālija ierobežojumu diētā.

## **3. Kā lietot Provenge**

Provenge var ievadīt tikai ārsts vai medmāsa, kas apmācīti šo zāļu lietošanā. Praktiska informācija par rīkošanos ar Provenge un ievadīšanu ārstam vai medmāsai atrodama šīs instrukcijas beigās.

Provenge izgatavo no Jūsu asins šūnām, tāpēc Jūsu šūnas savāks apmēram 3 dienas pirms katras plānotās infūzijas. Šī procedūra ilgs 3 – 4 stundas (skatīt sadaļu "Darbības pirms ārstēšanas ar Provenge" turpmāk). Pirms savākšanas veiks Jūsu asins analīzi (skatīt sadaļu "Analīzes" turpmāk).

### **Darbības pirms ārstēšanas ar Provenge**

1. Pirmais etaps Jūsu ārstēšanā ar Provenge ir savākt Jūsu asins šūnas, lai saražotu Jūsu personīgo Provenge infūziju. Tas ietver procedūru, ko sauc par **leikoforēzi**, kurā izdala baltās asins šūnas no Jūsu asinīm, parasti paņemtām no Jūsu roku vēnām. Asiņu paņemšanai no vienas rokas, balto asins šūnu izdalīšanai un pārējās asins daļas ievadīšanai atpakaļ, parasti otrā rokā, lieto mašīnu. Šī procedūra parasti ilgst 3 - 4 stundas. Jums būs jāveic šī procedūra vismaz 3 reizes aptuveni 3 dienas pirms katras no 3 ārstēšanas reizēm ar Provenge.
2. Otrais etaps ir no Jums savāktu šūnu nosūtīšana uz īpašu ražošanas centru, kur tās sajauc ar antigēnu, lai tās sagatavotu infūzijai.

### **Analīzes**

Tajā dienā, kad savāc Jūsu asins šūnas, vai dienu iepriekš no Jums paņems asins paraugu pilnai asins analīzei (CBC). Šajā analīzē noteiks, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu, lai droši varētu veikt leikoforēzes procedūru. Jūsu asinīm veiks arī specifisku vīrusu analīzes (piemēram, HIV-1, HIV-2, B un C hepatīta). Šīs analīzes ir likumā paredzētas, lai nodrošinātu, ka ar Jūsu asins šūnām var droši rīkoties veselības aprūpes speciālisti, kas iesaistīti Jūsu ārstēšanā. Atbilstoši vietējai vai valstī pieņemtajai praksei, Jums ārstēšanas laikā var būt jāveic papildu pilnās asins analīzes (CBC). Ja Jums vajadzīga papildu informācija par Jūsu asins analīzēm, lūdzu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

### **Kā lieto Provenge un ārstēšanas ilgums**

Lai mazinātu iespējamās reakcijas pret Provenge, Jūsu ārsts var Jums ieteikt lietot paracetamolu un prethistamīna zāles apmēram 30 minūtes pirms infūzijas.

Provenge Jums ievadīs pa pilienam (infūzijā) vienā no Jūsu vēnām (intravenozi).

Jūs saņemsit pavisam 3 Provenge infūzijas ar aptuveni 2 nedēļu starplaikiem.

Pirmā Provenge infūzija notiks aptuveni 3 dienas pēc šūnu savākšanas un ilgs aptuveni 1 stundu (skatiet arī 2. sadaļu "Brīdinājumi un piesardzības pasākumi"). Jūs uztraudzīs pirms infūzijas un tās

laikā. Ja Jūsu Provenge infūzija kaut kāda iemesla dēļ ir jāpārtrauc, Jūsu ārsts nevarēs to atsākt, ja zāles ir atradušās istabas temperatūrā ilgāk nekā 3 stundas.

Kad infūzija ir pabeigta, jūs novēros un uzraudzīs vismaz 30 – 60 minūtes, pēc tam varēsiet doties mājās.

Jūsu ārstēšana ietvers vismaz 6 vizītes šūnu savākšanas centrā un/vai klīnikā. Jums var būt vajadzīgas vēl viena vai vairākas papildu vizītes, lai analizētu Jūsu asinis pirms leikoforēzes procedūras (atbilstoši parastajai praksei klīnikā, kurā Jūs ārstē), vai arī Jūsu asinis var analizēt leikoforēzes vizīšu laikā:

1. vizīte – asins šūnu savākšana (leikoforēze);
2. vizīte – Provenge infūzija;
3. vizīte – asins šūnu savākšana (leikoforēze);
4. vizīte – Provenge infūzija;
5. vizīte – asins šūnu savākšana (leikoforēze);
6. vizīte – Provenge infūzija.

Jūsu ārsts Jums izsniegs šūnu savākšanas un infūzijas vizīšu grafiku. To pievienos Jūs pacienta brīdinājumu kartei, kas Jums jāņem līdzi uz katru vizīti.

### **Izlaista ārstēšana**

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs uz savām vizītēm ierastos laikā. Ja Jūs izlaižat kādu vizīti un nevarat saņemt savu Provenge infūziju, to vairs nevarēs izmantot. Jūsu ārsts ar Jums ieplānos jaunas vizītes šūnu savākšanai un infūzijai.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās Provenge blakusparādības**

Tāpat kā citas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vissmagākās blakusparādības ir aprakstītas turpmāk.

### **Ar infūziju saistītas blakusparādības**

Infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās Jums var izpausties ļoti bieži sastopamie simptomi, piemēram, drebuļi, drudzis, nogurums, vājums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, muskuļu sāpes un reibonis. Bieži sastopami simptomi ietver ģīboņa gadījumus, ādas, lūpu un/vai nagu pamatnes iekrāsošanos zilā krāsā maza skābekļa daudzuma dēļ asinīs, sēcošu elpu, augstu vai zemu asinsspiedienu un apgrūtinātu elpošanu.

Pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem, jo infūziju var palēnināt vai pārtraukt. Jums var pēc vajadzības dot arī citas zāles.

- Ja Jums kāda no šīm blakusparādībām parādās **vairākas dienas pēc infūzijas, nekavējoties sazinieties ar ārstu:** elpas trūkums, sēcoša elpa, reibonis, izsitumi vai drudzis.

### **Infekcija**

Pastāstiet savam ārstam pēc ārstēšanas ar Provenge, ja Jums parādās infekcijas simptomi, piemēram, drudzis vai par 38 °C augstāka temperatūra, drebuļi, paātrināta sirdsdarbība, paātrināta elpošana, reibonis, piecēloties kājās, apjukums vai nelabums/vemšana.

### **Trieka (insults)**

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu,** ja Jums pēkšņi pazūd redze vienā acī, kļūst grūti runāt, viena ķermeņa puse kļūst nejutīga un/vai vāja, jo jebkurš no šiem simptomiem var būt triekas (insulta) pazīme.

### **Sirdstrieka (miokarda infarkts)**

**Nekavējoties sazinieties ar ārstu**, ja Jums rodas sāpes krūtīs, sāpes kreisajā rokā un/vai elpas trūkums, jo jebkurš no šiem simptomiem var būt sirdstriekas (miokarda infarkta) pazīme.

Citas Provenge blakusparādības ir šādas

#### **Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 pacientu no 10):**

- sāpes;
- smeldze vai sāpes locītavās (artralģija);
- tirpšana, nejutība vai neparastas sajūtas (parestēzija) ap lūpām, mutē vai rokās un/vai kājās leikoforēzes procedūras laikā;
- muskuļu spazmas, sāpes krūtīs un zems asinsspiediens leikoforēzes procedūras laikā (ko izraisa zāles (citrāts) asins recēšanas novēršanai);
- anēmija (sarkano asins šūnu skaita samazināšanās) leikoforēzes procedūras laikā.

#### **Biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 pacientu no 10):**

- gripai līdzīgi simptomi;
- sāpes vēderā;
- trīce;
- izsitumi, arī piepacelti, niezoši izsitumi (nātrene), vai nieze;
- pārmērīga svīšana;
- baktērijas asinīs (bakterēmija);
- pavājināta pieskāriena sajūta vai citas ādas sajūtas (hipoestēzija);
- viena mugurkaula skriemeļa sabrukšana (muguras smadzeņu kompresija);
- neregulāra vai strauja sirdsdarbība;
- trieka (insults);
- pārejoši triekas simptomi;
- asinis urīnā;
- nepatīkama sajūta krūtīs;
- trombocītu skaita samazināšanās asinīs leikoforēzes procedūras laikā.

#### **Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 pacientu no 100):**

- smaga asiņu infekcija (sepsē);
- smaga asiņu infekcija no piesārņota katetra (katetra sepsē);
- infekcija no piesārņota katetra (ar katetru saistīta infekcija);
- ādas infekcija apvidū, kur ievietota infūzijas adata;
- sirdstrieka (miokarda infarkts);
- sirdstriekas (miokarda infarkta) simptomi;
- par eozinofliem saukto balto asins šūnu skaita palielināšanās;
- reakcija infūzijas vietā (reakcija tajā ādas apvidus vietā, kurā bija ievietota infūzijas adata).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, **izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Provenge

Uzglabājiet šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz izolētā konteineru un infūzijas maisa.

Līdz infūzijai uzglabāt maisu izolētā konteinerā, lai uzturētu pareizu uzglabāšanas temperatūru (2 °C–8 °C), uzglabājiet infūzijas maisu konteinerā. Konteineru neatdzesēt vai nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no izolētā konteineru zāles ir jālieto nekavējoties. Ja tās neievada uzreiz, uzglabāšanas laiks un apstākļi nedrīkst pārsniegt 3 stundas istabas temperatūrā (25 °C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Šīs zāles ievadīs kvalificēts ārsts vai medmāsa, tāpēc viņi ir atbildīgi par šo zāļu pareizu iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Provenge satur

**Aktīvā viela** ir autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF (prostatas skābās fosfatāzes-granulocītu makrofāgu kolonijas stimulējošo faktoru), tostarp vismaz  $50 \times 10^6$  autologo CD54<sup>+</sup> šūnu.

**Citas sastāvdaļas** ir nātrijs hlorīds, nātrijs laktāts, kālijs hlorīds un kalcija hlorīds.

### Provenge ārējais izskats un iepakojums

Provenge ir nedaudz duļķaina krēmkrāsas līdz rozā krāsas dispersija, kas tiek piegādāta plastmasas maisā ar 3 pieslēgvietām parauga ņemšanai.

Katrs Provenge maiss satur vienu individuālu infūzijas zāļu devu, šo konteineru drīkst atvērt tikai tad, kad Jūs esat gatavs saņemt savas zāles. Jūsu ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai par Jums sniegtās ziņas (vārds, uzvārds un dzimšanas datums) atbilst datiem, kas pievienoti Provenge konteineram.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Apvienotā Karaliste  
Tel.: (0)20 7554 2222  
Fakss: (0)20 7554 2201  
[dendreonuk@dendreon.com](mailto:dendreonuk@dendreon.com)

### Ražotājs

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Nīderlande

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

## **Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem**

### **Praktiska informācija medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem par rīkošanos ar Provenge dispersiju infūzijām un tās ievadīšanu**

Provenge ir jāievada prostatas vēža medicīniskā ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā un apstākļos, kuros jānodrošina atdzīvināšanas aprīkojuma pieejamība.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu visu šīs procedūras saturu pirms Provenge ievadīšanas.

#### **Deva un ārstēšanas kurss**

Viens maiss satur autologas perifēro asiņu mononukleārās šūnas, kas aktivētas ar PAP-GM-CSF, tostarp vismaz  $50 \times 10^6$  autologo CD54<sup>+</sup> šūnu.

Ieteicamais ārstēšanas kurss ir 3 devas ar apmēram 2 nedēļu intervālu. Apmēram 3 dienas pirms plānotā infūzijas datuma katras Provenge devas pagatavošanai veic standarta leukoforēzes procedūru. Pirms pirmās leukoforēzes procedūras ir jāveic pilnā asins analīze (CBC). Atbilstoši vietējām prasībām var veikt papildu CBC analīzes.

#### **Norādījumi par rīkošanos**

*Pirms rīkošanās ar Provenge vai to ievadīšanas*

- Provenge piegādā tieši tai medicīnas iestādei, kurā ievadīs infūziju. Infūzijas maiss ir ievietots izolējošā poliuretāna konteinerā un iepakots pārvadāšanas kastē. Izolētais konteiners un tajā ievietotās gēla pakas ir paredzētas, lai uzturētu atbilstošu Provenge temperatūru pārvadāšanas un uzglabāšanas laikā līdz infūzijai. Neapstarot.
- Ārējā pārvadāšanas kaste ir jāatver, lai pārlicinātos, ka virs izolētā konteinerā atrodas zāļu un pacientam specifiskās etiķetes. Neizņemiet šo izolēto konteineru no pārvadāšanas kastes un neatveriet izolētā konteinerā vāku, līdz pacients ir sagatavots infūzijai.
- Provenge pagatavo no konkrētā pacienta asinīm un nepārbauda infekciju pārnesošu aģentu klātbūtni. Pacienta leukoforēzes materiālā pārbauda infekciju pārnēsēju klātbūtni atbilstoši vietējām prasībām. Tomēr, tā kā Provenge ir autologas zāles, pozitīvi testa rezultāti netraucē šo zāļu ražošanu. Tāpēc Provenge var radīt inficējošu vīrusu (HIV 1 un 2, B un C hepatīta) pārnēsēšanas risku veselības aprūpes speciālistiem, kas rīkojas ar šīm zālēm. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem ir jāievēro pienācīga piesardzība, rīkojoties ar leukoforēzes materiālu vai Provenge.

*Infūzijas sagatavošana*

- Rūpējieties, lai nodrošinātu aseptisku apiešanos sagatavojot infūziju.

#### **Kas jāpārbauda pirms infūzijas**

- Ir jāpārlicinās, ka galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapa, kas satur pacientu identificējošos datus, derīguma termiņa datumu un laiku un izvietojuma datus (apstiprinājumu vai noraidījumu infūzijai), ir saņemta no reģistrācijas apliecības īpašnieka.
- Ir jāsalīdzina pacienta identitātes atbilstība ar būtisko unikālo pacienta informāciju uz Provenge maisa un galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapas.
- Kad pacients ir sagatavots infūzijai un saņemta APSTIPRINĀTA galaprodukta izlaides veidlapa, Provenge maiss ir jāizņem no izolētā konteinerā un jāpārbauda, vai tam nav sūces, ārēju bojājumu, svešķermeņu daļiņu vai piku/recekļu.
- Maisa saturs būs viegli duļķains, krēmkrāsas līdz rozā krāsas. Saudzīgi samaisiet un atkal suspendējiet maisa saturu, pārbaudot, vai tajā nav piku un recekļu. Nelielām šūnu materiāla pikām ir jāsadalās, saudzīgi saskalinot ar rokām.

- Ja Provenge maisam ir sūce, tas ir bojāts vai maisā saglabājas daļiņas vai pikas pēc saudzīgas saskalināšanas ar rokām, šīs zāles **nedrīkst lietot**.

#### *Ievadīšana*

- Infūzija jāsāk pirms derīguma datuma un laika beigām, kas norādītas galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapā un uz maisa etiķetes. **Nesāciet infūziju ar Provenge, kam beidzies derīguma termiņš.**
- Drīkst lietot tikai vienu no 2 caurduramajām vietām un, lai izvairītos no piesārņošanas, to nedrīkst atvērt pirms ievadīšanas.
- Provenge infūziju veic apmēram 60 minūšu laikā pa liela diametra adatu, kas ir piemērota sarkano asins šūnu transfūzijai. Šo perifērās ievadīšanas sistēmu parasti lieto klīniskajā praksē asins komponentu pārļiešanai. **Infūzijā nelietojiet šūnu filtru.** Jāizlieto viss infūzijas maisa tilpums.
- Ja Provenge infūzija ir jāpārtrauc, to nedrīkst atsākt, ja infūzijas maiss ir bijis istabas temperatūrā (25°C) ilgāk par 3 stundām.

#### *Pēc infūzijas*

- Pēc infūzijas pabeigšanas no infūzijas maisa jānoņem konkrētā pacienta etiķete un jāpievieno pacienta dokumentiem.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **SVARĪGI - neveiciet Provenge infūziju, ja**

- neesat saņēmis galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapu;
- galaprodukta izlaides paziņojuma veidlapā ir atzīme **NORAIDĪTS**, beidzies derīguma termiņa datums un laiks;
- būtiskā unikālā pacienta informācija uz infūzijas maisa nesaskan ar plānotā pacienta datiem;
- zāļu veselums ir jebkādā veidā apdraudēts (infūzijas maiss ir bojāts, tek vai maisā saglabājas daļiņas vai pikas pēc saudzīgas saskalināšanas ar rokām).

#### **Uzglabāšanas ilgums un īpaša piesardzība uzglabājot**

Provenge uzglabāšanas termiņš ir 18 stundas izolētā konteinerā, kas tiek piegādāts medicīnas iestādei, kurā tiks ievadīta infūzija. Lai uzturētu pareizu uzglabāšanas temperatūru (2 °C–8 °C), līdz infūzijai uzglabājiet maisu izolētajā konteinerā. Konteineru neatdzesēt vai nesasaldēt.

Pēc izņemšanas no izolētā konteinerā Provenge ir jālieto nekavējoties.

Ja neizlieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi lietošanas laikā nedrīkst pārsniegt 3 stundas istabas temperatūrā (25 °C).

#### **Utilizācija**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.