

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Ten produkt medyczny będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Provenge dyspersja do infuzji zawierająca 50×10^6 komórek CD54⁺/250 ml.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Jedna dawka produktu leczniczego Provenge zawiera autologiczne komórki krwi obwodowej aktywowanych PAP-GM-CSF (kwaśna fosfataza sterczowa-czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), w tym minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺.

Skład komórkowy oraz liczba komórek w jednej dawce produktu leczniczego Provenge są różne zależnie od składu komórek pobranych od pacjenta podczas leukaferazy. Oprócz komórek prezentujących antygen (APC) produkt końcowy zawiera limfocyty T, limfocyty B, komórki NK i inne komórki.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka tego produktu leczniczego zawiera około 800 mg sodu i 45 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Nieznacznie mętna dyspersja w kolorze kremowym do różowego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Provenge jest wskazany do stosowania w leczeniu bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Provenge należy podawać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia raka prostaty oraz w środowisku z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego.

Dawkowanie

Jedna dawka produktu leczniczego Provenge zawiera minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺ aktywowanych PAP-GM-CSF, zawieszonych w 250 ml roztworu Ringera z mleczanami do wstrzykiwań, w szczelnym, poliolefinowym worku indywidualnym dla każdego pacjenta.

Zalecane leczenie obejmuje 3 dawki produktu podawane w odstępie 2-tygodniowym. Każde podanie dawki produktu leczniczego Provenge poprzedzone jest standardową procedurą leukaferazy przeprowadzaną około 3 dni przed planowaną datą infuzji. Przed pierwszą procedurą leukaferazy należy przeprowadzić pełną morfologię krwi, a jej wyniki powinny znajdować się w zakresie akceptowalnym przez daną placówkę. Zależnie od przepisów lokalnych konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań morfologicznych.

Jeśli z jakiegokolwiek powodu przeprowadzenie zaplanowanej infuzji produktu leczniczego Provenge u pacjenta nie będzie możliwe, pacjenta należy poddać dodatkowej procedurze leukaferazy, aby leczenie mogło być kontynuowane. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiej sytuacji. W kontrolowanych badaniach klinicznych u 25,4% pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, do przeprowadzenia 3 infuzji wymagane było przeprowadzenie więcej niż 3 procedur leukaferazy. W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmujących ponad 5000 pacjentów, odsetek ten wynosił 19% (patrz punkt 4.4). Podczas kontrolowanych badań klinicznych odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami wynosił 1 – 15 tygodni (patrz punkt 5.1).

Premedykacja

Podczas badań klinicznych często obserwowano ostre reakcje związane z infuzją, w tym dreszcze, zmęczenie, gorączkę, nudności i ból stawów. W celu ograniczenia występowania takich reakcji podczas badań klinicznych przed infuzją pacjentom w ramach premedykacji podawano paracetamol oraz lek antyhistaminowy.

W celu ograniczenia potencjalnego występowania ostrych reakcji związanych z infuzją, takich jak dreszcze i/lub gorączka, w ramach premedykacji zaleca się doustne podanie paracetamolu lub leku antyhistaminowego około 30 minut przed podaniem produktu leczniczego Provenge. Dawki podawanego paracetamolu i leku antyhistaminowego należy określić zgodnie z lokalną praktyką.

W przypadku premedykacji należy uwzględnić stan pacjenta oraz możliwe przeciwwskazania/interakcje podawanego leku z produktem leczniczym.

Dostosowanie dawki

W przypadku wystąpienia ostrej reakcji związanej z infuzją, infuzję można przerwać lub spowolnić, zależnie od stopnia nasilenia tej reakcji. W razie potrzeby należy podjąć odpowiednie leczenie obejmujące np. podanie paracetamolu, dożylną podanie blokerów H1 i/lub H2 bądź dożylną podanie niewielkiej dawki petydyny.

W kontrolowanych badaniach klinicznych 23,8% pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, wymagało podania opioidów (pojedynczej dawki petydyny) w dniu infuzji z powodu wystąpienia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli zachodzi konieczność przerwania infuzji produktu leczniczego Provenge, infuzji nie należy wznowiać, jeśli worek infuzyjny przechowywany był w temperaturze otoczenia (25°C) przez czas dłuższy niż 3 godziny (patrz punkt 6.3).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku.

Osoby z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Provenge z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku tych pacjentów nie ma żadnych specjalnych zaleceń dotyczących dawki.

Osoby z niewydolnością nerek i/lub hiperkaliemią i/lub na diecie niskopotasowej

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Provenge z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek lub pacjentów na diecie niskopotasowej należy wziąć pod uwagę zawartość potasu w jednej dawce do infuzji. Przed podaniem produktu leczniczego Provenge należy skorygować hiperkaliemię (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Provenge u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniu bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii, nie jest właściwe.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Provenge jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego w drodze infuzji dożylniej.

Czas infuzji dożylniej produktu leczniczego Provenge powinien wynosić około 60 minut. Pacjentowi należy podać całą zawartość worka infuzyjnego. Nie należy stosować filtra komórkowego. Minimum 30 minut przed oraz 30 minut po każdej infuzji należy przeprowadzić badanie czynności życiowych. Po każdej infuzji pacjenta należy poddać 30-minutowej obserwacji. W przypadku pacjentów z chorobą układu krążenia lub ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego lekarz powinien rozważyć obserwację takich pacjentów przez minimum 60 minut po każdej infuzji oraz przeprowadzić badanie czynności życiowych po upływie 30 oraz 60 minut po każdej infuzji.

Jeśli zachodzi konieczność przerwania infuzji produktu leczniczego Provenge, infuzji nie należy wznowiać, jeśli worek infuzyjny przechowywany był w temperaturze otoczenia (25°C) przez czas dłuższy niż 3 godziny).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Provenge pod kątem zaraźliwych chorób infekcyjnych i z tego powodu istnieje ryzyko transmisji choroby infekcyjnej na personel medyczny przygotowujący produkt do podania. Podczas przygotowywania Provenge do podania należy zastosować odpowiednie środki ostrożności (patrz punkt 4.4).

Należy upewnić się, że podmiot odpowiedzialny dostarczył potwierdzenie możliwości zastosowania produktu z oznaczeniem ZATWIERDZONY oraz że termin ważności produktu nie upłynął (patrz punkt 6.6).

Przed infuzją należy potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z podstawowymi unikalnymi danymi pacjenta znajdującymi się na worku z produktem leczniczym Provenge oraz potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu.

Worek należy wyjąć z izolowanego poliuretanowego pojemnika i sprawdzić pod kątem szczelności, uszkodzeń zewnętrznych, cząstek upostaciowionych oraz grudek/skrzepów.

Zawartość worka powinna być nieznacznie mętna, w kolorze kremowym do różowego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, cały czas kontrolując ją pod kątem cząstek, grudek i skrzepów. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny rozproszyć się podczas mieszania.

Nie podawać produktu w przypadku wykrycia nieszczelności worka podczas przygotowywania lub jeśli w worku pozostały cząstki lub grudki.

Pełne instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego Provenge do podania – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Provenge jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom. Przed infuzją należy potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z podstawowymi unikalnymi danymi pacjenta znajdującymi się na worku z produktem leczniczym Provenge oraz potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu (patrz punkty 4.2 i 6.6).

Ostre reakcje związane z infuzją

U pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, zaobserwowano ostre reakcje związane z infuzją. Do reakcji tych (zgłaszanych w ciągu 1 dnia od infuzji) należą m.in. gorączka, dreszcze, objawy ze strony układu oddechowego (duszność, hipoksja, skurcz oskrzeli), nudności, wymioty, zmęczenie, nadciśnienie i częstoskurcz. W przypadku wystąpienia ostrej reakcji związanej z infuzją infuzję można spowolnić lub przerwać, zależnie od stopnia nasilenia tej reakcji. W razie potrzeby należy podjąć odpowiednie leczenie.

W kontrolowanych badaniach klinicznych 23,8% pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, wymagało podania opioidów (pojedynczej dawki petydyny) w dniu infuzji z powodu wystąpienia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjentów z chorobami serca i płuc należy poddać ścisłemu monitorowaniu (patrz punkt 4.8).

Zakażenie

Pacjenci, u których badania serologiczne na ludzki wirus niedoboru odporności [HIV] 1 i 2, ludzki wirus limfotropiczny T [HTLV] 1 oraz wirus WZW typu B i C dały wynik pozytywny, zostali wykluczeni z kontrolowanych badań klinicznych. Brak dostępnych danych dotyczących tych pacjentów.

W przypadku pacjentów z czynnym zakażeniem ogólnoustrojowym podanie produktu leczniczego Provenge należy wstrzymać do czasu jego ustąpienia. U pacjentów, którym podano Provenge, zaobserwowano poważne zakażenia, w tym sepsę. Niektóre poważne zakażenia oraz sepsa związane były z założeniem wkłucia centralnego (CVC). W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakażeń powiązanych z cewnikami centralnymi, wkłucie centralne należy zakładać wyłącznie u pacjentów ze słabym dostępem do żył obwodowych. Pacjentów takich należy poddać ścisłemu monitorowaniu pod kątem objawów i oznak zakażenia.

Zaburzenia zatorowo-zakrzepowe

W przypadku pacjentów z zaburzeniami zatorowo-zakrzepowymi produkt leczniczy Provenge należy podawać z zachowaniem należytej ostrożności.

Choroba naczyń mózgowych

Podczas kontrolowanych badań klinicznych zdarzenia naczyniowo-mózgowe (udary krwotoczny i niedokrwienne) zaobserwowano u 3,5% pacjentów, którym podawano produkt leczniczy Provenge, oraz u 2,6% pacjentów z grupy kontrolnej. Znaczenie kliniczne tych zdarzeń pozostaje nieokreślone.

Zaburzenia krążenia

W kontrolowanych badaniach klinicznych zawały mięśnia sercowego zaobserwowano u 0,8% pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, oraz u 0,3% pacjentów z grupy kontrolnej. Znaczenie kliniczne tych zdarzeń pozostaje nieokreślone.

Pacjenci z obniżoną odpornością

W przypadku pacjentów z obniżoną odpornością, w tym pacjentów poddanych systemowej terapii immunosupresyjnej, produkt leczniczy Provenge należy podawać z zachowaniem należytej

ostrożności, po uprzednim przeanalizowaniu potencjalnego ryzyka i korzyści osobno dla każdego przypadku. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania szczepionki u takich pacjentów.

Testy mikrobiologiczne

Produkt leczniczy Provenge jest dopuszczany do infuzji w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych i badań sterylności uzyskanych w kilku testach polegających na określeniu zanieczyszczenia mikrobiologicznego w drodze barwienia metodą Grama, zawartości endotoksyn oraz zachowania sterylności podczas procesu, a także 2-dniowej inkubacji mającej na celu określenie braku wzrostu drobnoustrojów. Ostateczne (po 7-dniowej inkubacji) wyniki badania sterylności nie są dostępne w czasie infuzji. Jeśli wyniki badań sterylności wykażą zanieczyszczenie mikrobiologiczne już po dopuszczeniu szczepionki Provenge do infuzji, podmiot odpowiedzialny powiadomi o tym fakcie lekarza prowadzącego i może zażądać od lekarza dodatkowych informacji w celu określenia źródła zanieczyszczenia. Lekarz ma obowiązek monitorować pacjenta i/lub poddać go odpowiedniemu leczeniu.

Środki ostrożności w ramach kontroli chorób zakaźnych

Produkt leczniczy Provenge jest przygotowywany z krwi ludzkiej danego pacjenta i nie jest badany pod kątem mających zdolność do przenoszenia się czynników zakaźnych. Materiał pobrany od pacjenta metodą leukaferazy jest badany pod kątem obecności mających zdolność do przenoszenia się czynników zakaźnych zależnie od przepisów obowiązujących w danym kraju. Jednakże, ponieważ Provenge jest produktem autologicznym, wynik dodatni badania nie jest uznawany za przeciwwskazanie do wyprodukowania produktu. Z tego powodu materiał pobrany od pacjenta metodą leukaferazy oraz produkt leczniczy Provenge mogą stwarzać ryzyko przeniesienia wirusów zakaźnych (wirus HIV 1 i 2, wirus WZW typu B i C) na personel medyczny przygotowujący produkt do podania. W związku z tym personel medyczny ma obowiązek stosowania odpowiednich środków ostrożności podczas postępowania z materiałem z leukaferazy lub produktem leczniczym Provenge.

Dodatkowo istnieje niewielkie ryzyko/prawdopodobieństwo przeniesienia wirusów zakaźnych na pacjenta, jeśli nie jest on docelowym odbiorcą produktu. Z tego powodu konieczne jest ściśle stosowanie się do procedur przenoszenia i podawania produktu (patrz punkt 6.6). Zaleca się, po zakończeniu każdej infuzji produktu leczniczego Provenge, usunięcie z worka infuzyjnego etykiety zawierającej nazwisko pacjenta, nazwę produktu oraz numer serii produktu (identyfikator COI) i umieszczenie jej w dokumentacji pacjenta w celu zachowania powiązania pacjenta z daną serią produktu.

Działanie w przypadku braku możliwości infuzji produktu leczniczego Provenge

W niektórych przypadkach przeprowadzenie zaplanowanej infuzji produktu leczniczego Provenge może nie być możliwe. Może być to spowodowane niespełnieniem podczas produkcji kryteriów dopuszczenia produktu do użytku, przekroczeniem daty ważności lub brakiem możliwości stawienia się pacjenta na zaplanowaną infuzję. W takich przypadkach, jeśli leczenie ma być kontynuowane, pacjenta można poddać dodatkowej procedurze leukaferazy. Zaleca się, aby minimalny okres pomiędzy poszczególnymi procedurami leukaferazy nie był krótszy niż 2 tygodnie. W kontrolowanych badaniach klinicznych u 25,4% pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, do przeprowadzenia 3 infuzji wymagane było przeprowadzenie więcej niż 3 procedur leukaferazy. W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, obejmujących ponad 5000 pacjentów, odsetek ten wynosił 19% (patrz punkt 4.2).

Szczepienia ochronne

Nie przeprowadzono analizy ryzyka i korzyści płynących ze szczepień ochronnych podawanych podczas leczenia produktem Provenge. Z tego powodu należy dokładnie rozważyć zastosowanie szczepionek zawierających żywe atenuowane wirusy lub szczepionek inaktywowanych podczas terapii produktem leczniczym Provenge.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy Provenge ma obowiązek zapoznania się z materiałami informacyjnymi i podpisania formularza potwierdzającego odbycie szkolenia. Lekarz

ma obowiązek przekazać pacjentowi dostępne materiały informacyjne, ulotkę dla pacjenta oraz Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (Patient Alert Card).

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera około 800 mg sodu w jednej dawce infuzyjnej. Należy uwzględnić ten fakt w przypadku pacjentów na diecie niskosodowej. Ten produkt leczniczy zawiera około 45 mg potasu w jednej dawce infuzyjnej. Należy uwzględnić ten fakt w przypadku pacjentów z osłabioną czynnością nerek i pacjentów na diecie niskopotasowej.

Osoby z niewydolnością nerek i/lub hiperkaliemią

W przypadku pacjentów z zaburzeniami krążenia i/lub niewydolnością nerek należy wziąć pod uwagę zawartość potasu i sodu w jednej dawce do infuzji. Przed podaniem produktu leczniczego Provenge należy skorygować hiperkaliemię (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Provenge.

Produkt leczniczy Provenge stymuluje układ odpornościowy. Z kontrolowanych badań klinicznych wykluczono pacjentów z obniżoną odpornością oraz pacjentów przyjmujących systemowe leki immunosupresyjne. Jednoczesne zastosowanie leków immunosupresyjnych (takich jak kortykosteroidy systemowe) może wpływać na skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego podawania leków immunosupresyjnych (takich jak kortykosteroidy systemowe) i produktu leczniczego Provenge. Należy także dokładnie ocenić stan pacjentów w celu określenia, czy przerwanie podawania leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Provenge jest uzasadnione medycznie (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Provenge nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Provenge nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

Płodność

Wpływ na płodność u mężczyzn nie jest znany.

Wyniki konwencjonalnych badań toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są uważane za istotne z uwagi na rodzaj i założone kliniczne zastosowanie produktu leczniczego opartego na komórkach autologicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Provenge wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, dreszcze i ból głowy. W związku z tym należy poinformować pacjentów, aby w przypadku zaobserwowania po infuzji wymienionych objawów nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Provenge pochodzą z czterech randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (3 badania nad opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego i 1 badanie nad androgenozależnym

rakiem prostaty) obejmujących 601 pacjentów z rakiem prostaty oraz z monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Ciężkie działania niepożądane obejmują ostre reakcje związane z infuzją, sepsę odcewnikową, baktemię gronkowcową, zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą dreszcze, zmęczenie, gorączka, nudności, ból stawów, ból głowy i wymioty.

Podczas głównego randomizowanego badania kontrolowanego (D9902B, IMPACT, patrz punkt 5.1) podawanie szczepionki Provenge zostało wstrzymane u 1,5% pacjentów ze względu na występujące u nich działania niepożądane. U niektórych pacjentów doszło do zakażenia, w tym sepsy. Zaobserwowano również przypadki zakażenia spowodowanego zanieczyszczeniem produktu. W rezultacie w przypadku niewielkiej liczby tych pacjentów konieczne było przerwanie leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, z podziałem na układy narządowe oraz częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Baktremia
	Niezbyt często	Sepsa odcewnikowa Zakażenie odcewnikowe Zakażenie w miejscu założenia cewnika Sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Anemia*
	Często	Małopłytkowość*
	Niezbyt często	Eozynofilia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Parestezja* Parestezje w jamie ustnej* Ból głowy
	Często	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe Przemijający atak niedokrwienny Drżenie Niedoczulica Ucisk rdzenia kręgowego Omdlenie
	Niezbyt często	Zawał mózgu
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego Niedokrwienie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Hipoksja Świszczący oddech Duszność
	Niezbyt często	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty Nudności
	Często	Ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka Nadmierna potliwość Świąd Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów Bóle mięśni
	Często	Skurcze mięśni*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Dreszcze Zmęczenie Gorączka Ból Osłabienie
	Często	Objawy grypopodobne Dyskomfort w klatce piersiowej

	Niezbyt często	Reakcja w miejscu infuzji
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Toksyczność cytrynianu*

* Wcześniej uznawane za powiązane z procedurą leukaferazy

Opis wybranych działań niepożądanych

Ostre reakcje związane z infuzją

W kontrolowanych badaniach klinicznych ostre reakcje związane z infuzją wystąpiły u 71,2% pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (>20%) należą dreszcze, gorączka i zmęczenie. U 95,1% pacjentów zgłaszających ostre reakcje związane z infuzją reakcje te miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Gorączka i dreszcze zwykle ustępowały w ciągu 2 dni (odpowiednio 71,9% i 89,0%).

W kontrolowanych badaniach klinicznych 3,5% pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, zgłosiło poważne reakcje związane z infuzją (3. stopnia). Do reakcji tych należą dreszcze, gorączka, zmęczenie, osłabienie, duszność, hipoksja, skurcz oskrzeli, zawroty głowy, bóle głowy, nadciśnienie, bóle mięśni, nudności i wymioty. Częstość występowania działań niepożądanych była większa po drugiej infuzji (2,1% w porównaniu do 0,8% po pierwszej infuzji) i po trzeciej infuzji zmniejszyła się do 1,3%. Niewielka liczba pacjentów (1,2%) z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, została hospitalizowana w ciągu 1 dnia od infuzji w celu złagodzenia ostrych reakcji związanych z infuzją. Pacjenci z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, nie zgłaszali żadnych ostrych reakcji stopnia 4. lub 5. związanych z infuzją.

W kontrolowanych badaniach klinicznych 23,8% pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, oraz 2,4% pacjentów z grupy kontrolnej wymagało podania opioidów (pojedynczej dawki petydyny) w dniu infuzji z powodu wystąpienia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Do ostrych reakcji związanych z infuzją zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu należą niedociśnienie i omdlenia. Niektóre objawy wymagały hospitalizacji pacjenta.

Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia reakcji opóźnionych i poinstruować go o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia duszności, skurczu oskrzeli, zawrotów głowy, wysypki lub gorączki.

Zakażenie

W kontrolowanych badaniach klinicznych zakażenie zaobserwowano u 27,5% pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, oraz u 27,7% pacjentów z grupy kontrolnej. Poważne zakażenia zaobserwowano u 4,7% pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, oraz u 4,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najczęściej występujących poważnych zakażeń zaobserwowanych u pacjentów z grupy, w której podawano produkt leczniczy Provenge, należą sepsa odcewnikowa (0,7%), bakteremia gronkowcowa (0,7%), sepsa (0,7%), sepsa gronkowcowa (0,5%) i zapalenie płuc (0,5%).

Do poważnych zakażeń zgłaszanych w czasie monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu należą zakażenia odcewnikowe, sepsa odcewnikowa, zapalenie płuc, sepsa, bakteremia i zakażenie dróg moczowych.

Działania niepożądane związane z leukaferazą

Każde podanie dawki produktu leczniczego Provenge wymaga przeprowadzenia standardowej procedury leukaferazy około 3 dni przed datą infuzji. Preferowanym antykoagulantem stosowanym podczas leukaferazy jest cytrynian mogący wywołać hipokalcemię. W trakcie kontrolowanych badań klinicznych do najczęściej zgłaszanych przed upływem 1 dnia od leukaferazy działań niepożądanych należały toksyczność cytrynianu (14,6%), parestezje w jamie ustnej (12,0%) i parestezja (11,1%). Dodatkowymi często zgłaszanymi podczas kontrolowanych badań klinicznych przed upływem 1 dnia od leukaferazy działaniami niepożądanymi były zmęczenie (55%), skurcze mięśni (4,0%), dreszcze

(3,0%), zawroty głowy (2,8%) i anemia (2,8%). Dodatkowo po wprowadzeniu produktu do obrotu spontanicznie zgłaszano małopłytkowość tymczasowo powiązaną z leukaferazą.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Każda dawka infuzyjna produktu leczniczego Provenge zawiera maksymalną liczbę komórek, które mogą zostać wyprodukowane z materiału pobranego podczas pojedynczej leukaferazy. Liczba komórek w szczepionce Provenge nie przekracza liczby komórek pobranych w ramach leukaferazy. Jak dotąd nie zanotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Provenge ani w ramach pojedynczej infuzji, ani w ramach pełnego cyklu leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulatory: inne immunostymulatory, kod ATC: L03AX17.

Mechanizm działania

Provenge jest autologicznym lekiem do immunoterapii komórkowej, którego zadaniem jest wywołanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko kwaśnej fosfatazie sterczowej (PAP), antygenowi występującemu w większości przypadków raka prostaty. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej pobrane od pacjentów są hodowane z PAP-GM-CSF, białkiem fuzyjnym powstałym z połączenia PAP i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), i aktywatorem komórek układu odpornościowego. Podczas hodowli *ex vivo* z PAP-GM-CSF aktywowane komórki APC (komórki prezentujące antygen) pochłaniają i rozkładają rekombinantowy antygen docelowy na peptydy, które są następnie prezentowane limfocytom T. Charakterystyka produktu wykazuje, że podczas leczenia wytwarzane są limfocyty T swoiste dla PAP i białka fuzyjnego PAP-GM-CSF, wykrywalne w krwi obwodowej pacjenta po zakończeniu leczenia produktem Provenge.

Działanie farmakodynamiczne

W ramach dopuszczenia serii każdy produkt jest poddawany ocenie pod kątem aktywacji komórek prezentujących antygen (APC) poprzez zwiększenie ekspresji powierzchniowej CD54 po hodowli z PAP-GM-CSF. CD54 to cząsteczka adhezyjna i kostymulująca mająca kluczowe znaczenie dla tworzenia się synapsy immunologicznej pomiędzy APC a limfocytom T. Stopień regulacji ekspresji CD54 koreluje z całkowitym czasem przeżycia w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych nad skutecznością produktu leczniczego Provenge w leczeniu opornego na kastrację przerzutowego raka gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym D9902B (IMPACT), 237 z 512 zrandomizowanych pacjentów poddano ocenie pod kątem humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej (ocena proliferacji limfocytów T oraz wpływu interferonu gamma (γ IFN) metodą ELISPOT) na antygeny docelowe na początku badania oraz w 6, 14 i 26 tygodniu. W okresie obserwacji w grupie, w której podawano produkt leczniczy Provenge, stwierdzono odpowiedź przeciwciał (IgM i IgG) przeciwko antygenom PAP-GM-CSF i PAP. W okresie obserwacji w komórkach krwi obwodowej pobranej od pacjentów z grupy, w której podawano Provenge, stwierdzono odpowiedź proliferacyjną limfocytów T oraz γ IFN ELISPOT na PAP i PAP-GM-CSF; odpowiedzi takich nie stwierdzono w grupie kontrolnej. Istnieje korelacja pomiędzy odpowiedzią komórkową lub odpowiedzią przeciwciał na PAP lub PAP-GM-CSF w grupie, w której podawano produkt leczniczy Provenge, a poprawą wskaźników przeżycia. Odpowiedź przeciwciał neutralizujących na GM-CSF była przejściowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Provenge u pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego badano w trzech podobnych randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną: D9902B (IMPACT), D9901 i D9902A. W badaniu działali pacjenci z przerzutami nowotworowymi do tkanek miękkich i/lub kości, u których kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (np. agonistami luteroliberyny [LHRH] lub antagonistami gonadoliberyny [GnRh]) nie przyniosła poprawy. Pacjenci nie wymagają podawania opioidowych leków przeciwbólowych w ramach leczenia bólu i w większości nie otrzymali wcześniej chemioterapii.

Po randomizacji pacjenci z obu grup zostali poddani serii 3 procedur leukaferazy (w odstępie około 2 tygodni, pomiędzy 1 a 15 tygodniem badania). Około 3 dni po każdej procedurze leukaferazy przeprowadzana była infuzja Provenge lub produktu kontrolnego. Jako produkt kontrolny zastosowano nieaktywne autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej. W przypadku progresji choroby pacjenci byli poddawani innemu leczeniu przeciwnowotworowemu zgodnie z oceną lekarza. Pacjenci z grupy kontrolnej mogli wziąć udział w badaniu otwartym i otrzymać eksperymentalny lek oparty na komórkach autologicznych, wyprodukowany z komórek poddanych krioprezervacji w trakcie przygotowywania produktu kontrolnego.

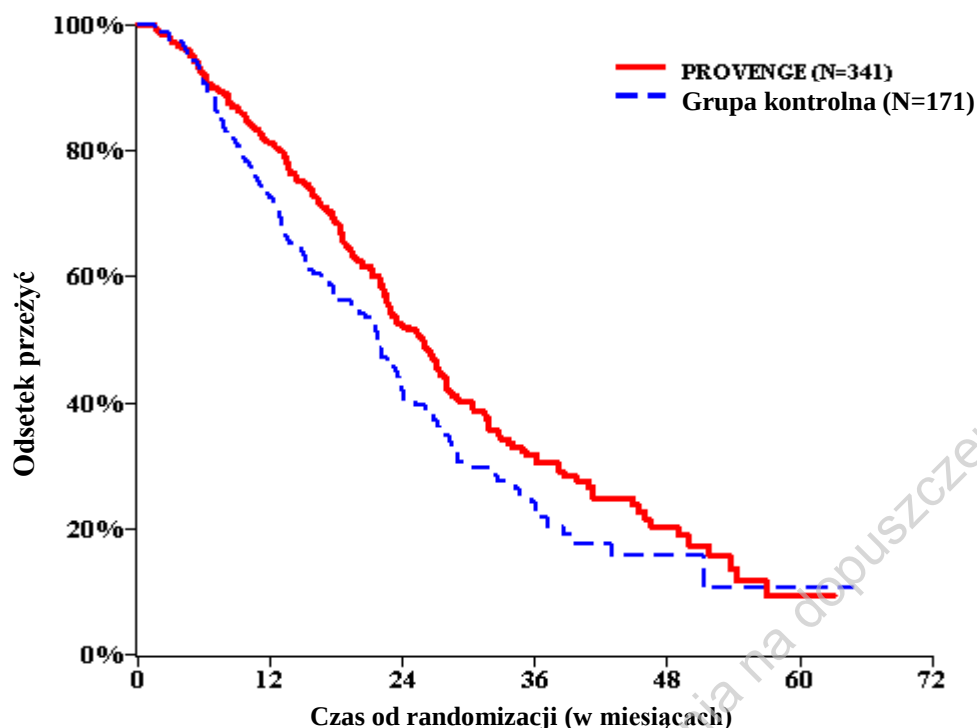
Badanie IMPACT

Badanie IMPACT to randomizowane, wielośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną obejmujące pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Do badania zakwalifikowani zostali pacjenci z przerzutami nowotworowymi do tkanek miękkich i/lub kości, z udokumentowaną historią progresji lub progresją choroby po kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej potwierdzoną wzrostem stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i/lub występowaniem przerzutów do tkanek miękkich lub kości, o stopniu sprawności 0 lub 1 wg skali ECOG. Kryteria wyłączenia obejmowały występowanie przerzutów nowotworowych do narządów trzewnych (wątroby, płuc lub mózgu), wysięki w jamie opłucnej lub wodobrzusze związane z chorobą nowotworową, patologiczne złamania kości długich, zagrożenie patologicznym złamaniem kości długich (erozja powierzchni kory w badaniu radiograficznym >50%), ucisk rdzenia kręgowego, umiarkowane i silne bóle związane z rakiem prostaty, leczenie bólu związanego z rakiem prostaty lekami narkotycznymi, chemioterapia otrzymana w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. Głównym punktem końcowym badania było określenie całkowitego czasu przeżycia. Drugorzędne punkty końcowe obejmowały czas do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, czas do wystąpienia progresji klinicznej oraz czas podwojenia PSA (PSADT).

Randomizacji poddano łącznie 512 pacjentów w stosunku 2:1; pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy Provenge (n=341) lub szczepionkę kontrolną (n=171). Mediana wieku wynosiła 71 lat; 90% pacjentów było rasy białej; u wszystkich pacjentów oczekiwany okres przeżycia wynosił minimum 6 miesięcy. Trzydzieści pięć procent pacjentów poddanych zostało wcześniej radykalnej prostatektomii, 54% zostało poddanych radioterapii lokalnej, a 82% otrzymało kombinowaną blokadę androgenową. U wszystkich pacjentów poziom testosteronu na początku badania wynosił < 50 ng/ml. Czterdzieści osiem procent pacjentów otrzymywało bisfosfony, a 18% – chemioterapię, w tym docetaksel. Osiemdziesięciu dwóm procentom pacjentów przyznano stopień sprawności 0 wg skali ECOG; u 75% suma Gleasona wynosiła ≤ 7; u 44% pacjentów stwierdzono przerzuty do tkanek miękkich i kości, u 48% – tylko przerzuty do kości, a u 7% – tylko przerzuty do tkanek miękkich; u 43% pacjentów stwierdzono ponad dziesięć przerzutów do kości.

U pacjentów leczonych produktem Provenge wystąpiła statystycznie istotna poprawa całkowitego czasu przeżycia, w ryzyko śmierci zmniejszyło się o 22,5% w porównaniu z grupą kontrolną (patrz tabela 2 i rysunek 1). 64% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie eksperymentalnym autologicznym lekiem do immunoterapii komórkowej wyprodukowanym z komórek z komórek poddanych krioprezervacji w trakcie przygotowywania szczepionki kontrolnej. Przy tym przystąpieniu do autologicznej immunoterapii komórkowej pacjenci nie zostali zrandomizowani.

Rysunek 1 Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia, badanie IMPACT



Retrospektywna analiza podgrup wykazała wyższą skuteczność produktu leczniczego Provenge w przypadku pacjentów, u których poziom PSA na początku badania wynosił $< 22,1$ ng/ml [HR=0,521 (95% CI: 0,309, 0,879)]. W przypadku pacjentów, u których poziom PSA na początku badania wynosił $> 22,1$ do 50,1 ng/ml [HR=0,685 (95% CI: 0,431, 1,088)] oraz PSA $> 50,1$ do 134,1 ng/ml [HR=0,819 (95% CI: 0,532, 1,262)] zanotowano wyniki pośrednie. W przypadku pacjentów, u których poziom PSA na początku badania wynosił $> 134,1$ ng/ml [HR=0,853 (95% CI: 0,554, 1,315)] wykazano mniejszą skuteczność leczenia.

Wyniki analizy czasu do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, czasu do wystąpienia progresji klinicznej oraz czasu podwojenia PSA (PSADT) nie spełniały kryteriów istotności statystycznej.

Badania wspomagające

Badanie D9901 to randomizowane, wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną obejmujące pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego i bólami niezwiązanymi z nowotworem. Głównym punktem końcowym badania było określenie czasu do progresji choroby, jednakże wyniki nie miały znaczenia statystycznego. Całkowity czas przeżycia nie był punktem końcowym badania, jednak był badany w ramach założonej a priori analizy. W przypadku pacjentów, którym podano produkt leczniczy Provenge, wykazano statystycznie znaczące wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu do grupy kontrolnej.

Trzecie badanie (D9902A), o schemacie podobnym do schematu badania D9901, zostało przerwane przed zakwalifikowaniem wymaganej liczby uczestników w oparciu o wyniki dotyczące czasu do progresji choroby uzyskane w badaniu D9901. Głównym punktem końcowym badania było określenie czasu do progresji choroby, natomiast punktem drugorzędym – określenie całkowitego czasu przeżycia. Wyniki dla żadnego z tych punktów końcowych nie miały znaczenia statystycznego.

Podsumowanie wyników badań

W tabeli 2 przedstawiono wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia uzyskane w badaniach IMPACT, D9901 i D9902A.

Tabela 2 Podsumowanie całkowitego czasu przeżycia (wszyscy pacjenci zrandomizowani)

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Grupa Provenge (N=341)	Grupa kontrolna (N=171)	Provenge (N=82)	Grupa kontrolna (N=45)	Provenge (N=65)	Grupa kontrolna (N=33)
Całkowity czas przeżycia Mediana, miesiące (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)
Ryzyko względne (95% CI)	0,775 ^a (0,614, 0,979)		0,586 ^b (0,388, 0,884)		0,786 ^b (0,484, 1,278)	
Wartość P	0,032 ^a		0,010 ^c		0,331 ^c	
Wskaźnik przeżycia po 36 miesiącach (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

^a Ryzyko względne i wartość P w oparciu o model Coxa, z uwzględnieniem dostosowania do PSA (ln) i LDH (ln) i stratyfikacji wg stosowania bisfosfonianów, liczby przerzutów do kości i stopnia w skali Gleasona.

^b Ryzyko względne w oparciu o model Coxa, bez dostosowywania.

^c Wartość P w oparciu o test logarytmiczny rang.

Skróty: CI = przedział ufności.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Provenge we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka prostaty (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Provenge jest lekiem opartym na komórkach autologicznych. Ze względu na rodzaj produktu leczniczego Provenge przeprowadzanie konwencjonalnych badań właściwości farmakokinetycznych, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie jest konieczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności, kancerogenności, mutagenności i szkodliwego wpływu na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Sodu mlecyan
Potasu chlorek
Wapnia chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

W izolowanym pojemniku

18 godzin.

Po wyjęciu z izolowanego pojemnika

Po wyjęciu z pojemnika produkt natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie może być niezwłocznie zużyty, okres przechowywania w temperaturze otoczenia (25°C) nie może przekroczyć 3 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Worek przechowywać w izolowanym pojemniku w celu zachowania prawidłowej temperatury przechowywania (2°C – 8°C) do czasu infuzji.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać pojemnika.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt służący do używania, podawania lub implantacji

250 ml dyspersji dostarczanej w worku (poliolefinowym trójwarstwowym z 3 portami do pobierania próbek (2 porty typu spike i 1 port z uszczelnieniem)).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt leczniczy Provenge jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Przed infuzją należy sprawdzić zgodność tożsamości pacjenta z podstawowymi unikalnymi danymi pacjenta znajdującymi się na worku infuzyjnym oraz w potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu.

Produkt leczniczy Provenge nie został przebadany pod kątem zaraźliwych czynników zakaźnych. Materiał pobrany od pacjenta metodą leukaferazy jest badany pod kątem obecności zaraźliwych czynników zakaźnych zależnie od przepisów obowiązujących w danym kraju. Jednakże ponieważ jest produktem autologicznym, wynik dodatni badania nie jest uznawany za przeciwwskazanie do wyprodukowania produktu leczniczego. Z tego powodu istnieje ryzyko przeniesienia choroby zakaźnej z materiału pobranego w ramach leukaferazy lub produktu leczniczego Provenge na personel medyczny przygotowujący produkt do podania. W związku z tym personel medyczny ma obowiązek stosowania odpowiednich środków ostrożności podczas obchodzenia się z materiałem z leukaferazy lub produktem leczniczym Provenge (patrz punkt 4.4).

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego

Przed przystąpieniem do przygotowania lub podaniem produktu leczniczego Provenge

- Produkt leczniczy Provenge jest przesyłany bezpośrednio do placówki medycznej, w której przeprowadzana będzie infuzja. Worek infuzyjny jest umieszczony w izolowanym poliuretanowym pojemniku znajdującym się w opakowaniu przewozowym. Zadaniem izolowanego pojemnika i znajdujących się w nim wkładów żelowych jest zapewnienie odpowiedniej temperatury podczas transportu i przechowywania produktu leczniczego Provenge do momentu rozpoczęcia infuzji. Nie naświetlać.
- Zewnętrzne opakowanie przewozowe można otworzyć celem sprawdzenia obecności etykiety produktu i etykiety z danymi pacjenta na górnej części izolowanego pojemnika. Nie wyjmować izolowanego pojemnika z opakowania przewozowego ani nie otwierać pokryw pojemnika do momentu przygotowania pacjenta do infuzji.

Przygotowanie do infuzji

Należy zapewnić warunki aseptyczne w czasie przygotowywania do infuzji.

Kontrola przed infuzją

- Upewnić się, że podmiot odpowiedzialny dostarczył potwierdzenie możliwości zastosowania produktu zawierające dane pacjenta, datę i godzinę ważności oraz status (zatwierdzenie do infuzji lub odrzucenie produktu).

- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z podstawowymi unikalnymi danymi pacjenta znajdującymi się na worku z produktem leczniczym Provenge oraz na potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu.
- Po przygotowaniu pacjenta do infuzji i odebraniu potwierdzenia możliwości zastosowania produktu z oznaczeniem ZATWIERDZONY, worek z produktem leczniczym Provenge należy wyjąć z izolowanego pojemnika i sprawdzić pod kątem szczelności, uszkodzeń zewnętrznych, cząstek upostaciowionych oraz grudek/skrzepów.
- Zawartość worka powinna być nieznacznie mętna, w kolorze kremowym do różowego. Delikatnie wymieszać zawartość worka, cały czas kontrolując ją pod kątem grudek i skrzepów. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny rozproszyć się podczas mieszania.
- **Zabrania się stosowania** produktu w przypadku wykrycia nieszczelności worka z produktem Provenge lub jeśli po jej delikatnym wymieszaniu w worku nadal znajdują się cząstki lub grudki.

Podawanie

- Infuzję należy rozpocząć przed upływem daty i godziny ważności podanej na potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu oraz na etykiecie worka. **Nie rozpoczynać infuzji produktu leczniczego Provenge po upływie jego terminu ważności.**
- Do infuzji należy użyć tylko jednego z 2 portów typu spike; w celu uniknięcia zanieczyszczenia portu nie należy otwierać przed rozpoczęciem podawania produktu.
- Czas infuzji produktu leczniczego Provenge z użyciem igły o dużej średnicy, przeznaczonej do transfuzji krwinek czerwonych, powinien wynosić około 60 minut. Ten system podawania obwodowego jest zwykle stosowany w praktyce klinicznej do transfuzji składników krwi. **Do infuzji nie używać filtra komórkowego.** Należy podać całą zawartość worka infuzyjnego.
- Jeśli zachodzi konieczność przerwania infuzji produktu leczniczego Provenge, infuzji nie należy wznowiać, jeśli worek infuzyjny przechowywany był w temperaturze otoczenia (25°C) przez czas dłuższy niż 3 godziny).

Po infuzji

- Po zakończeniu infuzji należy usunąć z worka infuzyjnego etykietę zawierającą informacje o pacjencie i umieścić ją w dokumentacji pacjenta.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dendreon UK Limited
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Wielka Brytania

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/867/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka produktu leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu sześciu miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Provenge do obrotu w każdym z krajów członkowskich podmiot odpowiedzialny uzgodni dokładną treść i format materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym. Podmiot odpowiedzialny uzgodni również z właściwym organem krajowym wszelkie wymagania związane z audytem ośrodków wykonujących aferezę oraz programem szkoleń dla personelu medycznego w zakresie stosowania produktu leczniczego Provenge.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby personel medyczny, który będzie przepisywać lub podawać produkt leczniczy Provenge, otrzymał:

1. Charakterystykę produktu leczniczego (ChPL)
2. Materiały informacyjne dla personelu medycznego
3. Listę kontrolną postępowania z produktem leczniczym Provenge
4. Instrukcję postępowania z cewnikiem do aferezy
5. Materiały informacyjne dla pacjentów
6. Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (Patient Alert Card) do notowania zaplanowanych dat przeprowadzenia leukaferazy i infuzji

Materiały informacyjne dla personelu medycznego powinny obejmować:

- Formularz ukończenia szkolenia zgodnie z wymaganiami ustalonymi z właściwym organem krajowym
- Opis kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem leczniczym Provenge
- Opis wymagań związanych z przygotowaniem i podawaniem produktu leczniczego Provenge
- Opis wymagań związanych z łańcuchem identyfikacyjnym
- Wyjaśnienie konieczności dostarczenia pacjentom materiałów informacyjnych i objaśnienia Karty ostrzeżeń dla pacjenta (Patient Alert Card)
- Opis europejskiego rejestru pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym rakiem gruczołu krokowego oraz sposobu rejestracji w nim pacjentów

Materiały informacyjne dla pacjentów i/lub opiekunów powinny obejmować:

- Opis procedury leukaferazy
- Opis procedury leczenia produktem Provenge

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Stworzenie i aktualizacja europejskiego rejestru obserwacji chorych na mCRPC w celu oceny całkowitego czasu przeżycia, ryzyka udaru niedokrwinnego lub zawału mięśnia sercowego po podaniu produktu leczniczego Provenge oraz innych zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń (badanie obserwacyjne P13-1).	Złożenie protokołu badania z pierwszym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR) Dane z badań obserwacyjnych przesyłane razem z każdym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR) Końcowy raport z badania do 31 grudnia 2018 r.
Dostarczenie danych z amerykańskiego rejestru obserwacji (PROCEED, badanie P10-3).	Dane z badań obserwacyjnych przesyłane razem z każdym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR) Końcowy raport z badania do 30 września 2016 r.
Przesłanie wyników z randomizowanego badania P-11 z podwójnie ślepą próbą mającego na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego Provenge	Końcowy raport z badania do 31 grudnia 2020 r.

w porównaniu z placebo u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, u których wykryto wzrost stężenia PSA po radykalnej prostatektomii.	
Przeprowadzenie badania P12-1 mającego na celu ocenę charakterystyki przewidywanych dodatnich wyników badania obrazowego przerzutów odległych u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Badanie powinno dostarczyć danych na temat wyjściowej charakterystyki pacjentów, w tym poziomu PSA i czasu podwojenia PSA, liczby pacjentów, u których wystąpiły przerzuty, leczenia otrzymanego po zdiagnozowaniu przerzutów oraz parametrów skuteczności zastosowanych terapii, w tym opis progresji PSA, przeżycia wolnego od progresji PSA, czasu do leczenia kolejnego rzutu oraz całkowitego czasu przeżycia.	Przesłanie protokołu badania w ciągu 1 miesiąca od pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Corocznie aktualizacja wyników badania Końcowy raport z badania do 31 grudnia 2019 r.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nie dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
IZOLOWANY POJEMNIK POLIURETANOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROVENGE dyspersja 50×10^6 komórek CD54⁺/250 ml do infuzji.

Autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna dawka zawiera autologiczne komórki krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (kwaśna fosfataza sterczowa-czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), w tym minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek

Sodu mleczan

Potasu chlorek

Wapnia chlorek

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Delikatnie wymieszać zawartość worka.

Zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do infuzji dożylniej.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

Nie wyjmować izolowanego pojemnika z opakowania przewozowego ani nie otwierać pokrywy pojemnika do momentu:

- Odebrania formularza dyspozycji potwierdzającego ZATWIERDZENIE produktu.
- Przybycia pacjenta do placówki i przygotowania go do infuzji.

Nie rozpoczynać infuzji po upływie terminu ważności leku, po upływie 3 godzin przechowywania w temperaturze otoczenia (25°C) lub jeśli po delikatnym wymieszaniu w worku nadal znajdują się cząstki/grudki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {DD miesiąc RRRR}, godzina ważności {hh:mm}, strefa czasowa

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Worek przechowywać w izolowanym pojemniku w celu zachowania prawidłowej temperatury przechowywania (2°C – 8°C) do czasu infuzji.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać pojemnika.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/867/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Seria/COI {numer serii/łańcuch identyfikacyjny}

Pierwsze imię, inicjał drugiego imienia, nazwisko {pacjenta}

DOB {data urodzenia pacjenta}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROVENGE dyspersja 50×10^6 komórek CD54⁺/250 ml do infuzji.

Autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna dawka zawiera autologiczne komórki krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (kwaśna fosfataza sterczowa-czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), w tym minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek

Sodu mleczan

Potasu chlorek

Wapnia chlorek

Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Delikatnie wymieszać zawartość worka.

Zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do infuzji dożylnnej.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

Nie rozpoczynać infuzji po upływie terminu ważności leku, po upływie 3 godzin przechowywania w temperaturze otoczenia (25°C) lub jeśli po delikatnym wymieszaniu szczepionki w worku nadal znajdują się cząstki/grudki.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {DD miesiąc RRRR}, godzina ważności {hh:mm}, strefa czasowa

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Worek przechowywać w izolowanym pojemniku w celu zachowania prawidłowej temperatury przechowywania (2°C – 8°C) do czasu infuzji.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać pojemnika.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dendreon UK Ltd.
41 Chalton Street
London, NW1 1JD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU**

Seria/COI {numer serii/łańcuch identyfikacyjny}
Pierwsze imię, inicjał drugiego imienia, nazwisko {pacjenta}
DOB {data urodzenia pacjenta}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji systemem Braille’a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Provenge dyspersja do infuzji zawierająca 50 x 10⁶ komórek CD54⁺/250 ml

Autologiczne komórki jednojądrzaste krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

▼ Ten produkt medyczny będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Jeśli potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Provenge i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Provenge
3. Jak stosować lek Provenge
4. Możliwe działania niepożądane leku Provenge
5. Jak przechowywać lek Provenge
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Provenge i w jakim celu się go stosuje

Provenge to lek wykorzystywany do kontroli raka prostaty. W jego skład wchodzi komórki układu odpornościowego (naturalnego systemu obronnego organizmu) pacjenta pobrane z jego krwi (nazywane również komórkami autologicznymi). Komórki te są mieszane z antygenem (białkiem, które jest w stanie stymulować układ odpornościowy) w specjalnej placówce. Lek Provenge podawany jest drogą dożylną w postaci kroplówki (infuzji). Lek Provenge uczy komórki układu odpornościowego rozpoznawać i atakować komórki raka prostaty.

Lek Provenge stosuje się w leczeniu raka prostaty, który rozprzestrzenił się poza prostatę, z wyjątkiem wątroby, płuc lub mózgu, i nie reaguje na leki obniżające poziom hormonu męskiego (testosteronu) u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do chemioterapii.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Provenge

Kiedy nie stosować Provenge

Jeśli pacjent ma uczulenie (stwierdzono u niego nadwrażliwość) na substancje czynne lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent cierpi na któreś z poniższych dolegliwości, należy powiadomić o tym lekarza, aby możliwe było poddanie go ścisłemu monitorowaniu po infuzji.

- Zakażenie wpływające na całe ciało pacjenta (np. sepsa i związana z nią podwyższona temperatura, wzrost tętna lub przyspieszony oddech)
- Przebyte udar

- Choroba serca, m.in. zablokowane naczynia krwionośne mogące prowadzić do zawału
- Zmniejszona odporność (osłabiona zdolność układu odpornościowego do zwalczania infekcji) lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych (np. leki zapobiegające odrzuceniu narządu lub związane z leczeniem tego procesu oraz niektóre leki wykorzystywane w leczeniu reumatycznego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego, choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego)
- Dieta niskosodowa/niskopotasowa lub zaburzenia czynności nerek.

Lekarz może stwierdzić, że stosowanie Provenge w przypadku danego pacjenta nie jest wskazane ze względu na jedną lub kilka powyższych dolegliwości.

W ciągu **jednego dnia od infuzji** lek Provenge może wywoływać następujące działania związane z infuzją:

- podwyższona temperatura, dreszcze, trudności z oddychaniem
- złe samopoczucie (nudności i wymioty)
- zmęczenie
- podwyższone tętno, podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi, omdlenia.

W celu ograniczenia działania tego typu lekarz może zalecić pacjentowi przyjęcie paracetamolu lub leku antyhistaminowego około 30 minut przed podaniem Provenge.

W przypadku wystąpienia **silnego działania niepożądanego w trakcie** infuzji lekarz może zmniejszyć prędkość podawania leku lub je wstrzymać. W razie konieczności pacjentowi mogą zostać podane inne leki. Jeśli pacjent poczuje się źle w trakcie infuzji, powinien powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Lek Provenge jest sporządzany dla każdego pacjenta osobno. Podczas sporządzania wykorzystywana jest krew pacjenta. Dany lek może zostać podany wyłącznie pacjentowi, którego krew została wykorzystana do jego sporządzenia.

Lek Provenge jest poddawany przed użyciem wielu badaniom, co ma na celu zapewnienie sterylności. Ponieważ należy go podać pacjentowi niedługo po sporządzeniu, końcowe wyniki badań sterylności mogą nie być dostępne przed podaniem leku Provenge. Jeśli końcowe wyniki badań wykażą, że lek nie był sterylny, lekarz zostanie o tym powiadomiony, a pacjent zostanie poddany ścisłemu monitorowaniu pod kątem jakichkolwiek objawów zakażenia. W razie potrzeby zostanie podjęte leczenie.

Sytuacje, w których nie można zastosować leku Provenge

W niektórych przypadkach przeprowadzenie zaplanowanej infuzji leku Provenge może nie być możliwe. Może to być związane z różnymi czynnikami, np.:

- podczas pobierania krwinek pacjenta w celu sporządzenia leku Provenge wystąpił problem
- ilość komórek odpowiedniego typu jest niewystarczająca do sporządzenia szczepionki
- zanieczyszczenie produktu
- opóźnienie dostarczenia leku Provenge do zakładu opieki zdrowotnej, w którym ma ona zostać podana pacjentowi
- uszkodzenie szczepionki po jej dostarczeniu do zakładu opieki zdrowotnej, np. worek, w którym znajduje się produkt, jest nieszczelny lub po jego delikatnym wymieszaniu w produkcie nadal znajdują się grudki

W takich przypadkach, jeśli lekarz podejmie decyzję o kontynuacji leczenia, zaplanowana zostanie następna procedura pobrania komórek krwi pacjenta (procedura leukaferazy), a proces produkcji zostanie powtórzony (informacje na temat procedury leukaferazy znajdują się w punkcie 3).

W kontrolowanych badaniach klinicznych u około jednej czwartej pacjentów, którym podano lek Provenge, do przeprowadzenia 3 infuzji wymagane było przeprowadzenie więcej niż 3 procedur leukaferazy.

Dzieci i młodzież

Lek Provenge jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u dorosłych mężczyzn. Nie należy jej stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia.

Provenge a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

Lek Provenge stymuluje układ odpornościowy, w związku z czym stosowanie jej może nie być wskazane w przypadku jednoczesnego przyjmowania innych leków mogących wpływać na zdolność układu odpornościowego pacjenta do reagowania na lek Provenge. Dotyczy to m.in. leków immunosupresyjnych zapobiegających odrzuceniu narządu lub związanych z leczeniem tego procesu oraz niektórych leków wykorzystywanych w leczeniu reumatycznego zapalenia stawów, stwardnienia rozsianego, choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Jeśli w trakcie stosowania Provenge konieczne jest przyjęcie innej szczepionki, należy wcześniej skonsultować się z lekarzem.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek Provenge jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u mężczyzn. Obecnie wpływ Provenge na płodność mężczyzn nie jest znany.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu infuzji Provenge u pacjenta może wystąpić uczucie zmęczenia, omdlenia, zawroty głowy, ból głowy lub dreszcze. W takim przypadku pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi i maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Lek Provenge zawiera sód i potas

Szczepionka zawiera:

- około 800 mg sodu na infuzję. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów z chorobami serca lub pacjentów na diecie niskosodowej.
- około 45 mg potasu na infuzję. Należy wziąć to pod uwagę w przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek i pacjentów na diecie niskopotasowej.

3. Jak stosować lek Provenge

Lek Provenge może być podawany wyłącznie przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy zostali przeszkoleni w tym zakresie. Praktyczne informacje dla lekarza lub pielęgniarki na temat obchodzenia się z lekiem Provenge i jej podawania znajdują się na końcu niniejszej ulotki.

Ponieważ do sporządzenia leku Provenge wykorzystywane są komórki krwi pacjenta, zostaną one pobrane około 3 dni przed każdą planowaną infuzją. Procedura ta trwa od 3 do 4 godzin (patrz punkt „Działania wykonywane przed rozpoczęciem leczenia Provenge” poniżej). Przed pobraniem krwi zostanie zbadana (patrz punkt „Badania” poniżej).

Działania wykonywane przed rozpoczęciem leczenia Provenge

1. Pierwszy etap leczenia lekiem Provenge to pobranie krwinek pacjenta w celu sporządzenia osobistej dawki Provenge. Procedura ta nazywa się **leukaferезą** i polega na oddzieleniu białych krwinek z krwi zwykle pobieranej z ramienia pacjenta. Maszyna pobiera krew z jednego ramienia, oddziela białe krwinki i oddaje pozostałą krew do ciała pacjenta, zwykle przez drugie ramię. Procedura trwa zwykle 3 - 4 godziny. Procedura ta odbędzie się co najmniej 3 razy, około 3 dni przed każdą z 3 infuzji leku Provenge.
2. Na drugim etapie pobrane komórki są przesyłane do specjalnej placówki, w którym są mieszane z antygenem i przygotowywane do infuzji.

Badania

W dniu pobrania krwinek lub wcześniej pobrana zostanie próbka krwi w celu przeprowadzenia pełnej morfologii krwi. Ma to na celu określenie, czy pacjent posiada wystarczającą liczbę krwinek pozwalającą na bezpieczne przeprowadzenie procedury leukaferazy. Ponadto krew pacjenta zostanie przebadana pod kątem obecności różnych wirusów (np. HIV-1, HIV-2, WZW typu B i C).

Przeprowadzenie badań jest wymagane prawnie i ma na celu zapewnienie bezpiecznego obchodzenia się z krwinkami pacjenta przez personel medyczny uczestniczący w leczeniu. W zależności od krajowych przepisów i praktyk w trakcie leczenia konieczne może być wykonanie kolejnych pełnych morfologii krwi. Dalszych informacji na temat badań udziela lekarz lub pielęgniarka.

Stosowanie leku Provenge i czas trwania leczenia

W celu ograniczenia możliwych działań niepożądanych lekarz może zalecić pacjentowi przyjęcie paracetamolu lub leku antyhistaminowego około 30 minut przed podaniem leku Provenge.

Lek Provenge jest podawany w postaci kroplówki (infuzji) do jednej z żył w ciele pacjenta (stosowanie dożylnie).

Łącznie pacjent otrzyma 3 infuzje leku Provenge w około 2-tygodniowych odstępach.

Pierwsza infuzja leku Provenge zostanie podana około 3 dni po pobraniu komórek i potrwa około 1 godzinę (patrz również punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Pacjent jest monitorowany przed i w trakcie infuzji. W przypadku gdy infuzja leku Provenge musi zostać przerwana z jakiegokolwiek przyczyny, lekarz nie będzie mógł jej wznowić, jeśli szczepionka znajdowała się w temperaturze pokojowej przez ponad 3 godziny.

Po zakończeniu infuzji pacjent zostanie poddany obserwacji i monitorowaniu przez co najmniej 30 – 60 minut. Po upływie tego czasu będzie mógł wrócić do domu.

Leczenie obejmuje co najmniej 6 wizyt w placówce, w której pobierane są komórki i/lub w zakładzie opieki zdrowotnej. Konieczne mogą być dodatkowe wizyty związane z badaniem krwi przed procedurą leukaferazy (w zależności od praktyk stosowanych w ośrodku przeprowadzającym leczenie). Możliwe jednak, że krew do badań zostanie pobrana w trakcie wizyt związanych z procedurą leukaferazy.

Wizyta 1 – pobranie krwinek (procedura leukaferazy)

Wizyta 2 – infuzja leku Provenge

Wizyta 3 – pobranie krwinek (procedura leukaferazy)

Wizyta 4 – infuzja leku Provenge

Wizyta 5 – pobranie krwinek (procedura leukaferazy)

Wizyta 6 – infuzja leku Provenge

Lekarz poinformuje pacjenta o terminach wizyt związanych z procedurą leukaferazy i infuzjami. Zostaną one umieszczone na Karcie ostrzeżeń dla pacjenta (Patient Alert Card), którą pacjent powinien mieć przy sobie w trakcie każdej wizyty.

Pominięcie zastosowania leku

Niezwykle istotne jest, aby pacjent zjawił się na umówioną wizytę punktualnie. Jeśli jedna wizyta zostanie pominięta i w związku z tym pacjent nie będzie mógł przyjąć infuzji leku Provenge, jej zastosowanie w późniejszym terminie nie będzie możliwe. W trakcie rozmowy z pacjentem lekarz określi nowe terminy wizyt związanych z pobraniem komórek i infuzją.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem szczepionki należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane leku Provenge

Jak każdy lek Provenge może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najbardziej dotkliwe działania niepożądane są opisane poniżej:

Działania niepożądane związane z infuzją

W trakcie infuzji lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia u pacjenta mogą wystąpić bardzo częste działania niepożądane takie jak dreszcze, gorączka, zmęczenie, osłabienie, ból głowy, złe samopoczucie (nudności), wymioty, ból mięśni i zawroty głowy. Do często występujących działań niepożądanych należą omdlenia, niebieskie przebarwienia skóry, ust i/lub łóżysk paznokci związane ze zmniejszoną ilością tlenu we krwi, świszczący oddech, wysokie lub niskie ciśnienie krwi i trudności z oddychaniem.

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek działania, gdyż konieczne może być przerwanie infuzji lub zmniejszenie prędkości podawania szczepionki. W razie konieczności pacjentowi mogą zostać podane inne leki.

Jeśli którekolwiek działanie niepożądane wymienione poniżej wystąpi **kilka dni po infuzji, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- płytki oddech, świszczący oddech, zawroty głowy, wysypka lub gorączka.

Zakażenie

Wszystkie symptomy zakażenia zaobserwowane po zastosowaniu leku Provenge należy zgłosić lekarzowi. Do takich symptomów należą np. gorączka lub temperatura wyższa niż 38°C, dreszcze, przyspieszone bicie serca, przyspieszony oddech, zawroty głowy związane ze wstawaniem, stan dezorientacji lub nudności/wymioty.

Udar mózgu

W przypadku nagłej utraty wzroku w jednym oku, problemów z mową, braku czucia i/lub niedowładu jednej połowy ciała **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ objawy te mogą świadczyć o udarze mózgu.

Atak serca

W przypadku bólu w klatce piersiowej, bólu w lewej ręce i/lub braku tchu **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ objawy te mogą świadczyć o zawale serca.

Do innych działań niepożądanych leku Provenge należą:

Działania niepożądane występujące bardzo często (u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból
- ból stawów (artralgia)
- uczucie mrowienia, drętwienia lub zmienione odczuwanie bodźców (parestezja) w okolicach ust, jamie ustnej lub kończynach dolnych i/lub górnych w czasie procedury leukaferazy
- skurcze mięśni, ból w klatce piersiowej i niskie ciśnienie krwi podczas procedury leukaferazy (spowodowane podaniem leku zmniejszającego krzepnięcie krwi (cytrynian))
- anemia (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek) podczas procedury leukaferazy.

Działania niepożądane występujące często (od 1 na 10 pacjentów):

- objawy grypopodobne
- ból brzucha
- drżenie
- wysypka, w tym wypukła, swędząca wysypka (pokrzywka) lub świąd
- nadmierne pocenie się
- zakażenie bakteryjne w krwi (baktremia)
- osłabione czucie dotyku lub zmniejszona pobudliwość czuciowa (niedoczulica)
- zapadnięcie się kości kręgosłupa (ucisk rdzenia kręgowego)
- nieregularne lub gwałtowne bicie serca
- udar mózgu
- przemijające objawy udaru mózgu

- krwimocz
- bóle w klatce piersiowej
- zmniejszenie liczby płytek krwi podczas procedury leukaferozy

Działania niepożądane występujące niezbyt często (od 1 na 100 pacjentów):

- nagłe zakażenie krwi (sepsa)
- ostre zakażenie krwi spowodowane zanieczyszczonym cewnikiem (sepsa odcewnikowa)
- zakażenie spowodowane zanieczyszczonym cewnikiem (zakażenie odcewnikowe)
- zakażenie skóry w miejscu wprowadzenia kroplówki
- zawał mięśnia sercowego
- objawy zawału mięśnia sercowego
- wzrost liczby białych komórek krwi (eozynofilia)
- reakcja skórna w miejscu infuzji (reakcja skórna w miejscu wprowadzenia kroplówki)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Provenge

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować po upływie daty i godziny ważności podanej na izolowanym pojemniku i worku infuzyjnym.

Lek należy przechowywać w izolowanym pojemniku w celu zachowania prawidłowej temperatury przechowywania (2°C – 8°C) do czasu infuzji. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać pojemnika.

Lek należy podać natychmiast po wyjęciu z izolowanego pojemnika. Jeśli jest to niemożliwe, lek można przechowywać przez maksymalnie 3 godziny w temperaturze otoczenia (25°C).

Leku nie należy wyrzucać do kanalizacji. Ponieważ lek ten będzie podawany przez wykwalifikowanego lekarza lub pielęgniarkę, to oni ponoszą odpowiedzialność za jego utylizację. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Provenge

Substancją czynną są jednojądrzaste autologiczne komórki krwi obwodowej pacjenta aktywowane PAP-GM-CSF (kwaśna fosfataza sterczowa-czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów), w tym minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺.

Pozostałe składniki leku to: chlorek sodu, mleczan sodu, chlorek potasu i chlorek wapnia.

Jak wygląda lek Provenge i co zawiera opakowanie

Provenge to nieznacznie mętna dyspersja w kolorze kremowym do różowego, dostarczana w worku z tworzywa z 3 portami do pobierania próbek.

Każdy worek z lekiem Provenge zawiera jedną dawkę do infuzji przeznaczoną dla danego pacjenta. Pojemnik, w którym znajduje się lek, należy otworzyć dopiero po przygotowaniu pacjenta do infuzji. Lekarz lub pielęgniarka mają obowiązek sprawdzić zgodność danych pacjenta (nazwiska i daty urodzenia) z danymi znajdującymi się na pojemniku z lekiem Provenge.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Wytwórca

PharmaCell
Oxfordlaan 70
NL-6229 EV, Maastricht
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Praktyczne informacje dla fachowego personelu medycznego dotyczące przygotowania i podawania szczepionki Provenge

Lek Provenge należy podawać pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie leczenia raka prostaty oraz w środowisku z natychmiastowym dostępem do wyposażenia resuscytacyjnego.

Przed podaniem Provenge należy uważnie zapoznać się z treścią niniejszej ulotki.

Dawka i zalecane leczenie

Jeden worek zawiera jednojądrzaste autologiczne komórki krwi obwodowej aktywowane PAP-GM-CSF, w tym minimum 50×10^6 autologicznych komórek CD54⁺.

Zalecane leczenie obejmuje 3 dawki podawane w odstępie 2-tygodniowym. Każde podanie dawki leku Provenge poprzedzone jest standardową procedurą leukaferazy przeprowadzaną około 3 dni przed planowaną datą infuzji. Przed pierwszą procedurą leukaferazy należy przeprowadzić pełną morfologię krwi. Zależnie od przepisów lokalnych konieczne może być przeprowadzenie dodatkowych badań morfologicznych.

Instrukcje dotyczące przygotowania leku

Przed przystąpieniem do przygotowania lub podaniem leku Provenge

- Lek Provenge jest przesyłany bezpośrednio do placówki medycznej, w której przeprowadzana będzie infuzja. Worek infuzyjny jest umieszczony w izolowanym poliuretanowym pojemniku znajdującym się w opakowaniu przewozowym. Zadaniem

izolowanego pojemnika i znajdujących się w nim wkładów żelowych jest zapewnienie odpowiedniej temperatury podczas transportu i przechowywania Provenge do momentu rozpoczęcia infuzji. Nie naświetlać. Zewnętrzne opakowanie przewozowe można otworzyć celem sprawdzenia obecności etykiety produktu i etykiety z danymi pacjenta na górnej części izolowanego pojemnika. Nie wyjmować izolowanego pojemnika z opakowania przewozowego ani nie otwierać pokrywy pojemnika do momentu przygotowania pacjenta do infuzji.

- Lek Provenge jest przygotowywany z krwi ludzkiej danego pacjenta i nie jest badana pod kątem czynników zakaźnych mających zdolność do przenoszenia się. Materiał pobrany od pacjenta metodą leukaferazy jest badany pod kątem obecności mających zdolność do przenoszenia się czynników zakaźnych zależnie od przepisów lokalnych. Jednakże, ponieważ lek Provenge jest produktem autologicznym, wynik dodatni badania nie jest uznawany za przeciwwskazanie do jego wyprodukowania. Z tego powodu Provenge może stwarzać ryzyko przeniesienia wirusów zakaźnych (HIV 1 i 2, WZW typu B i C) na personel medyczny przygotowujący produkt do podania. W związku z tym personel medyczny ma obowiązek stosowania odpowiednich środków ostrożności podczas obchodzenia się z materiałem z leukaferazy lub lekiem Provenge.

Przygotowanie do infuzji

- Należy zapewnić warunki aseptyczne w czasie przygotowywania do infuzji.

Kontrola przed infuzją

- Upewnić się, że podmiot odpowiedzialny dostarczył potwierdzenie możliwości zastosowania produktu z oznaczeniem ZATWIERDZONY, zawierający dane pacjenta, datę i godzinę ważności oraz status (zatwierdzenie do infuzji lub odrzucenie leku).
- Potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta z podstawowymi unikalnymi danymi pacjenta znajdującymi się na worku z lekiem Provenge oraz na potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu.
- Po przygotowaniu pacjenta do infuzji i odebraniu potwierdzenia możliwości zastosowania produktu z oznaczeniem ZATWIERDZONY, worek z Provenge należy wyjąć z izolowanego pojemnika i sprawdzić pod kątem szczelności, uszkodzeń zewnętrznych, cząstek upostaciowionych oraz grudek/skrzepów.
- Zawartość worka powinna być nieznacznie mętna, w kremoworóżowym kolorze. Delikatnie wymieszać zawartość worka, cały czas kontrolując ją pod kątem grudek i skrzepów. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny rozproszyć się podczas mieszania.
- **Zabrania się stosowania** produktu w przypadku wykrycia nieszczelności worka ze szczepionką Provenge lub jeśli po jej delikatnym wymieszaniu w worku nadal znajdują się cząstki/grudki.

Podawanie

- Infuzję należy rozpocząć przed upływem daty i godziny ważności podanej na potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu oraz na etykiecie worka. **Nie rozpoczynać infuzji leku Provenge po upływie jego terminu ważności.**
- Do infuzji należy użyć tylko jednego z 2 portów typu spike; w celu uniknięcia zanieczyszczenia portu nie należy otwierać przed rozpoczęciem podawania szczepionki.
- Czas infuzji Provenge z użyciem igły o dużej średnicy, przeznaczonej do transfuzji krwinek czerwonych, powinien wynosić około 60 minut. Ten system podawania obwodowego jest zwykle stosowany w praktyce klinicznej do transfuzji składników krwi. **Do infuzji nie używać filtra komórkowego.** Należy podać całą zawartość worka infuzyjnego.
- Jeśli zachodzi konieczność przerwania infuzji leku Provenge, infuzji nie należy wznowiać, jeśli worek infuzyjny przechowywany był w temperaturze otoczenia (25°C) przez czas dłuższy niż 3 godziny).

Po infuzji

- Po zakończeniu infuzji należy usunąć z worka infuzyjnego etykietę zawierającą informacje o pacjencie i umieścić ją w dokumentacji pacjenta.

- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

WAŻNE – Nie rozpoczynać infuzji leku Provenge, jeśli

- Nie otrzymano potwierdzenia możliwości zastosowania produktu.
- Na potwierdzeniu możliwości zastosowania produktu znajduje się oznaczenie ODRZUCONY.
- Data i godzina ważności upłynęły.
- Podstawowe unikalne dane pacjenta znajdujące się na etykiecie worka infuzyjnego nie są zgodne z danymi pacjenta przygotowanego do infuzji.
- Integralność produktu została naruszona w jakikolwiek sposób (uszkodzenie worka infuzyjnego, nieuszczelność, cząstki/grudki pozostałe po delikatnym wymieszaniu).

Okres ważności i specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Okres ważności leku przechowywanego w izolowanym pojemniku wysłanym do placówki medycznej, w której przeprowadzana będzie infuzja, wynosi 18 godzin. Worek przechowywać w izolowanym pojemniku w celu zachowania prawidłowej temperatury przechowywania (2°C – 8°C) do czasu infuzji. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać pojemnika.

Provenge należy podać niezwłocznie po wyjęciu z izolowanego pojemnika. Jeśli produkt nie może być niezwłocznie zużyty, okres przechowywania w temperaturze otoczenia (25°C) nie może przekroczyć 3 godzin.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.