

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> celule CD54<sup>+</sup>/250 ml dispersie perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### 2.1 Descriere generală

Celule mononucleare autologe din sânge periferic, activate cu PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

### 2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

O pungă conține celule mononucleare autologe din sânge periferic activate cu PAP-GM-CSF (fosfatază acidă prostatică legată la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage) care includ minim 50 x 10<sup>6</sup> celule autologe CD54<sup>+</sup>.

Compoziția celulară și numărul de celule pe doză de Provenge variază în funcție de leucafereza pacientului. În plus față de celulele prezentatoare de antigene (CPA), medicamentul final conține prin urmare celule T, celule B, celule citocide naturale (NK) și alte celule.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține aproximativ 800 mg de sodiu și 45 mg de potasiu per perfuzie.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersia este ușor turbure, de culoare crem până la roz.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Provenge este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic (non-visceral), rezistent la castrare, asimptomatic sau minim simptomatic, la adulți de sex masculin la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Provenge trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată și într-un mediu unde este asigurată disponibilitatea echipamentului de resuscitare.

#### Doze

O doză de Provenge conține minim 50 x 10<sup>6</sup> celule autologe CD54<sup>+</sup> activate cu PAP-GM-CSF, în suspensie în 250 ml de soluție injectabilă Ringer lactat, într-o pungă din poliolefină specifică pacientului.

Schema de tratament recomandată este de 3 doze la intervale de aproximativ 2 săptămâni. Fiecare doză de Provenge este precedată de o procedură standard de leucafereză cu aproximativ 3 zile înainte de data programată pentru administrarea perfuziei. Înaintea primei proceduri de leucafereză trebuie efectuată o hemoleucogramă cu formulă leucocitară completă (CBC), ale cărei rezultate trebuie să se afle între limitele acceptabile pentru centrul local. În conformitate cu reglementările locale, pot fi efectuate analize CBC suplimentare.

Dacă din orice motiv pacientului nu i se poate administra perfuzia cu Provenge programată, acesta va trebui să fie supus unei alte proceduri de leucafereză dacă trebuie continuată schema de tratament. Pacienților trebuie să le fie adusă la cunoștință această posibilitate înainte de inițierea tratamentului. În studiile clinice controlate, la 25,4% dintre pacienții tratați cu Provenge au fost necesare mai mult de 3 proceduri de leucafereză pentru a li se putea administra 3 perfuzii. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la peste 5000 pacienți tratați, această incidență este de aproximativ 19% (vezi pct. 4.4). În studiile clinice controlate, intervalul de dozare a variat între 1 și 15 săptămâni (vezi pct. 5.1).

#### Medicamente administrate anterior tratamentului

În studiile clinice s-au observat reacții acute la perfuzie, cum sunt frisoanele, oboseala, febra, greața și durerile articulare. În vederea ameliorării unor astfel de reacții, în studiile clinice s-au administrat anterior administrării perfuziei medicamente constând din paracetamol și un medicament antihistaminic.

În vederea reducerii la minim a reacțiilor potențiale acute la perfuzie, cum sunt frisoanele și/sau febra, se recomandă ca pacienților să li se administreze pe cale orală, cu aproximativ 30 de minute înainte de administrarea Provenge, paracetamol și un medicament antihistaminic. Dozele de paracetamol și medicament antihistaminic trebuie administrate în conformitate cu practica locală.

În cazul utilizării medicamentelor administrate anterior tratamentului, trebuie luate în considerare starea pacientului și posibilele contraindicații/interacțiuni.

#### Ajustări ale dozelor

În cazul unei reacții acute la perfuzie, administrarea perfuziei poate fi întreruptă sau încetinită, în funcție de severitatea reacției. Trebuie administrat tratament medical adecvat, care poate include paracetamol, blocante ale H1 și/sau H2 și doze scăzute de petidină administrate intravenos, după necesități.

În studiile clinice controlate, la 23,8% dintre pacienții tratați cu Provenge a fost necesară utilizarea de opioide (o doză unică de petidină) în ziua administrării perfuziei, pentru reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă trebuie întreruptă administrarea perfuziei cu Provenge, aceasta nu trebuie reluată dacă punga de perfuzie a fost ținută la temperatura camerei (25°C) mai mult de 3 ore (vezi pct. 6.3).

#### Grup special de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Provenge nu a fost investigat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se poate face nicio recomandare specifică privind dozele pentru acești pacienți.

##### *Pacienți cu insuficiență renală și/sau hiperkaliemie și/sau cu dietă cu restricție de potasiu*

Provenge nu a fost investigat la pacienții cu insuficiență renală. Trebuie să se țină cont de conținutul de potasiu per perfuzie, dacă aceasta se administrează la pacienți cu insuficiență renală și/sau la cei ce

urmează o dietă cu restricție de potasiu. Trebuie corectată hiperkaliemia înainte de administrarea Provenge (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

Provenge nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de cancer de prostată metastatic (non-visceral), rezistent la castrare, asimptomatic sau minim simptomatic, la adulți de sex masculin la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

#### Mod de administrare

Provenge este destinat numai administrării autologe prin perfuzie intravenoasă.

Provenge trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă într-o perioadă de aproximativ 60 de minute. Trebuie administrat prin perfuzie întregul volum al pungii. Nu trebuie utilizat un filtru de celule. Trebuie verificate semnele vitale cu cel puțin 30 de minute înainte de fiecare perfuzie și la 30 de minute după aceasta. Pacienții trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie. În cazul pacienților cu boală cardiovasculară sau al celor cu risc de ischemie cardiacă, medicii trebuie să aibă în vedere observarea pacienților timp de cel puțin 60 de minute după fiecare perfuzie, verificând semnele vitale după 30 de minute și 60 de minute de la administrarea perfuziei.

Dacă trebuie întreruptă administrarea perfuziei cu Provenge, aceasta nu trebuie reluată dacă punga de perfuzie a fost ținută la temperatura camerei (25°C) mai mult de 3 ore.

#### Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Provenge nu este testat din punct de vedere al bolilor infecțioase transmisibile și, prin urmare, poate prezenta riscul de transmitere a unor boli infecțioase către profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează medicamentul. Trebuie luate măsuri adecvate de precauție la manipularea Provenge (vezi pct. 4.4).

Trebuie să se asigure faptul că a fost primit formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului APROBAT din partea deținătorului autorizației de punere pe piață și că medicamentul nu a expirat (vezi pct. 6.6).

Înainte de administrarea perfuziei, trebuie verificat faptul că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de Provenge și de pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului.

Punga trebuie scoasă din ambalajul etanș din poliuretan și inspectată din punct de vedere al scurgerilor, deteriorărilor externe, existenței de particule sau agregări/cheaguri.

Conținutul pungii va fi ușor turbure, de culoare crem până la roz. Amestecați ușor refăcând suspensia conținutul ii pungii, verificând existența particulelor, agregărilor sau a cheagurilor. Micile agregări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară.

Nu administrați medicamentul dacă punga prezintă scurgeri sau dacă în pungă rămân particule sau agregări.

Pentru instrucțiuni complete privind pregătirea și manipularea Provenge, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Generale

Provenge este destinat numai utilizării autologe și nu trebuie administrat altor pacienți în nicio situație. Înainte de administrarea perfuziei, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de Provenge și de pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului (vezi pct. 4.2 și 6.6).

##### Reacții acute la perfuzie

La pacienții tratați cu Provenge s-au observat reacții acute la perfuzie. Reacțiile acute la perfuzie (raportate în interval de 1 zi de la perfuzie) au inclus, dar fără a se limita la acestea, febră, frisoane, evenimente respiratorii (dispnee, hipoxie și bronhospasm), greață, vărsături, oboseală, hipertensiune arterială și tahicardie. În cazul unei reacții acute la perfuzie, rata de administrare a perfuziei poate fi încetinită sau administrarea poate fi oprită, în funcție de severitatea reacției. Trebuie administrat tratament medical adecvat, după necesități.

În studiile clinice controlate, la 23,8% dintre pacienții tratați cu Provenge a fost necesară utilizarea de opioide (o doză unică de petidină) în ziua administrării perfuziei, pentru reacții asociate perfuziei (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienții cu afecțiuni cardiace sau pulmonare trebuie monitorizați îndeaproape (vezi pct. 4.8).

##### Infecție

Pacienții cu rezultate pozitive la testele serologice pentru virusul imunodeficienței umane [HIV] 1 și 2, virusul limfotrop ic uman al celulelor T [HTLV] 1 și hepatita B și C au fost excluși din studiile clinice controlate. Nu sunt disponibile date pentru acești pacienți.

Administrarea Provenge trebuie amânată la pacienții cu infecție sistemică activă, până la remiterea acesteia. La pacienții tratați cu Provenge s-au observat infecții severe, inclusiv sepsis. Unele infecții grave și sepsisul au fost asociate cu utilizarea de catetere venoase centrale (CVC). Pentru a reduce riscul infecțiilor asociate cateterelor, utilizarea CVC trebuie luată în considerare numai la pacienții cu acces venos periferic redus. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru observarea oricărui semn sau simptom de infecție.

##### Evenimente embolice și trombotice

Provenge trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni embolice și trombotice.

##### Boală cerebrovasculară

În studiile clinice controlate s-au observat evenimente cerebrovasculare (accidente vasculare cerebrale hemoragice și ischemice) la 3,5% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge, comparativ cu 2,6% dintre pacienți din grupul de control. Semnificația clinică este incertă.

##### Tulburări cardiovasculare

În studiile clinice controlate s-au observat infarcte miocardice la 0,8% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge, comparativ cu 0,3% dintre pacienții din grupul de control. Semnificația clinică este incertă.

##### Pacienți imunocompromiși

Provenge trebuie utilizat cu precauție la pacienții imunocompromiși în general, inclusiv la pacienții cu terapie imunosupresoare sistemică, după luarea în considerare cu atenție a raportului potențial risc-beneficiu în fiecare caz în parte. Nu sunt disponibile date pentru acești pacienți.

##### Testarea microbiologică

Provenge este eliberat pentru perfuzie pe baza rezultatelor microbiene și de sterilitate la câteva teste: determinarea contaminării microbiene prin colorație Gram, conținut de endotoxine și sterilitate în proces, cu o incubare de 2 zile, pentru a determina absența dezvoltării microbiene. Rezultatele finale

ale testului de sterilitate (incubație de 7 zile) nu vor fi disponibile la momentul administrării perfuziei. Dacă rezultatele de sterilitate vor fi pozitive din punct de vedere al contaminării microbiene după ce Provenge a fost aprobat pentru administrarea perfuziei, deținătorul autorizației de punere pe piață va înștiința medicul curant și poate solicita informații suplimentare de la medic, pentru a determina sursa contaminării. Medicul trebuie să monitorizeze și/sau să trateze pacientul în mod adecvat.

#### Precauții de manipulare pentru controlul bolii infecțioase

Provenge este preparat din sânge uman, al pacientului specific și nu este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili. Materialul de leucafereză al pacientului este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili conform reglementărilor aplicabile ale statului membru. Totuși, având în vedere că este un produs autolog, un rezultat pozitiv la testare nu împiedică fabricarea medicamentului. Prin urmare, materialul de leucafereză al pacientului și Provenge pot prezenta riscul de transmitere a unor virusuri infecțioase (HIV 1 și 2, virusul hepatitic B și C) către profesionistul din domeniul sănătății care manipulează medicamentul. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia măsuri de precauție adecvate la manipularea materialului de leucafereză sau a Provenge.

Mai mult, există o posibilitate redusă/un risc redus de transmitere a virusurilor infecțioase către un pacient, dacă acesta nu este destinatarul medicamentului. Prin urmare, este important ca procedurile de manipulare și administrare a medicamentului să fie respectate cu strictețe (vezi pct. 6.6). Se recomandă insistent ca la terminarea fiecărei perfuzii cu Provenge, eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie, care conține numele pacientului, denumirea medicamentului și numărul din lanțul de identitate (COI) al lotului medicamentului să fie îndepărtată și lipită în dosarul pacientului, pentru a se păstra legătura dintre pacient și lotul medicamentului.

#### Cazuri în care nu se poate administra perfuzia cu Provenge

În unele cazuri este posibil ca pacientului să nu i se poată administra perfuzia cu Provenge programată. Acest lucru se poate datora neîndeplinirii în timpul fabricației a criteriilor de eliberare, depășirii timpului de expirare sau nerespectării de către pacient a programării pentru administrarea perfuziei. În aceste cazuri, poate fi necesar ca pacientul să fie supus unei alte proceduri de leucafereză dacă trebuie continuat tratamentul. Se recomandă ca intervalul minim dintre procedurile de leucafereză să nu fie mai scurt de 2 săptămâni. În studiile clinice controlate, la 25,4% dintre pacienții tratați cu Provenge au fost necesare mai mult de 3 proceduri de leucafereză pentru a li se putea administra 3 perfuzii. În cadrul experienței ulterioare punerii pe piață la peste 5000 pacienți tratați, această incidență este de aproximativ 19% (vezi pct. 4.2).

#### Imunizări

Riscurile și beneficiile vaccinării pacienților în cursul tratamentului cu Provenge nu au fost studiate. Prin urmare, trebuie luate în considerare cu atenție vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate sau inactivate în perioada administrării Provenge.

#### Materiale educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie Provenge trebuie să parcurgă materialele educaționale și să completeze formularul de verificare a instruirii. Medicii trebuie să furnizeze pacienților materialele educaționale, precum și prospectul și Cardul de alertă al pacientului.

#### Conținutul de sodiu și potasiu

Acest medicament conține aproximativ 800 mg de sodiu per perfuzie. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu. De asemenea, medicamentul conține aproximativ 45 mg de potasiu per perfuzie. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

#### Pacienți cu insuficiență renală și/sau hiperkaliemie

Trebuie să se țină cont de conținutul de sodiu și potasiu per perfuzie, dacă aceasta se administrează la pacienți cu boli cardiovasculare și/sau insuficiență renală. Trebuie corectată hiperkaliemia înainte de administrarea Provenge (vezi pct. 4.2).

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Provenge.

Provenge este destinat stimulării sistemului imunitar. Pacienții imunocompromiși și pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare sistemică au fost excluși din studiile clinice controlate. Utilizarea concomitentă de medicamente imunosupresoare (cum sunt corticosteroizii sistemici) îi pot modifica eficacitatea și/sau siguranța. Prin urmare, utilizarea concomitentă de medicamente imunosupresoare (cum sunt corticosteroizii sistemici) trebuie evitată în timpul tratamentului cu Provenge. Pacienții trebuie evaluați cu atenție pentru a se determina dacă este adecvat din punct de vedere medical să fie întreruptă administrarea de medicamente imunosupresoare înaintea tratamentului cu Provenge (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Provenge nu este destinat utilizării la femei.

##### Alăptarea

Provenge nu este destinat utilizării la femei.

##### Fertilitatea

Efectul asupra fertilității masculine nu este cunoscut.

Studiile convenționale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării nu sunt considerate relevante, date fiind natura și utilizarea clinică pentru care este destinat acest medicament care constă în terapie cu celule autologe.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Provenge are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece poate provoca oboseală, amețea, tinitopă, frisoane și cefalee. Pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă se confruntă cu astfel de simptome după administrarea perfuziei.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței Provenge se bazează pe date provenite de la 601 pacienți cu cancer de prostată, din patru studii clinice randomizate, controlate (3 studii efectuate la pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare și 1 studiu efectuat la pacienți cu cancer de prostată dependent de androgeni) și din supravegherea după punerea pe piață.

Reacțiile adverse grave includ reacții acute la perfuzie, sepsis de cateter, bacteremie stafilococică, infarct miocardic și evenimente cerebrovasculare.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt frisoanele, oboseala, pirexia, greața, artralgia, cefaleea și vărsăturile.

În studiul pivot randomizat, controlat (D9902B, IMPACT, vezi pct. 5.1) administrarea Provenge a fost întreruptă la 1,5% dintre pacienți din cauza reacțiilor adverse. La unii pacienți a apărut infecție, inclusiv sepsis. La unii pacienți au apărut și infecții datorate medicamentului contaminat. Un număr scăzut dintre acești pacienți au oprit tratamentul în consecință.

##### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Lista următoare a reacțiilor adverse se bazează pe experiența din studiile clinice și pe experiența ulterioară a punerii pe piață, iar reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, și în

funcție de frecvența de apariție: foarte frecvente ( $> 1/10$ ), frecvente ( $> 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $> 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $> 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Produsul medicinal nu mai este autorizat



**Tabelul 1 Reacțiile adverse din studiile clinice și raportările ulterioare punerii pe piață**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	Bacteremie
	Mai puțin frecvente	Sepsis de cateter Infecții asociate cateterului Infecții la locul cateterului Sepsis
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Foarte frecvente	Anemie*
	Frecvente	Trombocitopenie*
	Mai puțin frecvente	Eozinofilie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Amețeli Parestezie* Parestezie orală* Cefalee
	Frecvente	Accident cerebrovascular Atac ischemic tranzitoriu Tremor Hipostezie Compresie a coloanei vertebrale Sincope
	Mai puțin frecvente	Infarct cerebral
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Fibrilație atrială
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic Ischemie miocardică
<b>Tulburări vasculare</b>	Frecvente	Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Hipoxie Stridor Dispnee
	Mai puțin frecvente	Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Vărsături Greață
	Frecvente	Durere abdominală
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată Hiperhidroză Prurit Urticarie
<b>Tulburări musculare-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Foarte frecvente	Artralgie Mialgie
	Frecvente	Spasme musculare*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Frecvente	Hematurie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Frisoane Oboseală Pirexie Durere Astenie
	Frecvente	Sindrom pseudogripal Disconfort toracic
	Mai puțin frecvente	Reacții la locul perfuzării
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Foarte frecvente	Toxicitatea citratului*

\* Asociate în principal cu procedura de leucafereză

## Descrierea anumitor reacții adverse

### Reacții acute la perfuzie

În studiile clinice controlate, 71,2% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge s-au confruntat cu o reacție acută la perfuzie. Cele mai frecvente reacții ( $\geq 20\%$ ) au fost frisoanele, febra și oboseala. La 95,1% dintre pacienții care au raportat reacții acute la perfuzie, evenimentele au avut intensitate ușoară până la moderată. Febra și frisoanele s-au remis, în general, în interval de 2 zile (71,9% și respectiv 89,0%).

În studiile clinice controlate s-au raportat reacții acute la perfuzie severe (de grad 3) la 3,5% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge. Reacțiile au inclus frisoane, febră, oboseală, astenie, dispnee, hipoxie, bronhospasm, amețeli, cefalee, hipertensiune arterială, durere musculară, greață și vărsături. Incidența reacțiilor severe a fost mai crescută după administrarea celei de-a doua perfuzii (2,1% față de 0,8% după administrarea primei perfuzii) și a scăzut la 1,3% după administrarea celei de-a treia perfuzii. Unii dintre pacienții (1,2%) din grupul tratat cu Provenge au fost spitalizați în interval de 1 zi de la administrarea perfuziei, pentru tratamentul reacțiilor acute la perfuzie. Nu s-au raportat reacții acute la perfuzie de grad 4 sau 5 la pacienții din grupul tratat cu Provenge.

În studiile clinice controlate, la 23,8% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge a fost necesară utilizarea de opioide (o doză unică de petidină) în ziua administrării perfuziei, pentru reacții asociate perfuziei, comparativ cu 2,4% dintre pacienții din grupul de control (vezi pct. 4.2 și 4.4).

După punerea pe piață, s-au raportat reacții acute grave la perfuzie, care au inclus hipotensiune arterială și sincopă. Unele dintre acestea au condus la spitalizare.

Pacienții trebuie informați cu privire la posibilitatea reacțiilor cu debut întârziat și trebuie instruiți să contacteze medicul dacă apar simptome cum sunt dispneea, bronhospasmul, amețea, erupția cutanată tranzitorie sau pirexia.

### Infecție

În studiile clinice controlate, la 27,5% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge și 27,7% dintre pacienții din grupul de control a apărut infecție. La 4,7% dintre pacienții din grupul tratat cu Provenge și 4,0% dintre pacienții din grupul de control au apărut infecții grave. Infecțiile grave care au apărut cel mai frecvent la pacienții din grupul tratat cu Provenge au fost reprezentate de sepsis de cateter (0,7%), bacteremie stafilococică (0,7%), sepsis (0,7%), sepsis stafilococică (0,5%) și pneumonie (0,5%).

În timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață s-au primit raportări privind infecții grave, inclusiv infecție asociată dispozitivului, sepsis asociat dispozitivului, pneumonie, sepsis, bacteremie și infecții ale tractului urinar.

### Reacții adverse asociate leucaferezei

Fiecare doză de Provenge necesită o procedură standard de leucafereză efectuată cu aproximativ 3 zile înainte de administrarea perfuziei. Citratul este, în general, anticoagulantul preferat utilizat în timpul leucaferezei, iar acesta poate duce la hipocalcemie. Reacțiile adverse care au fost raportate cel mai frecvent  $\leq 1$  zi după procedura de leucafereză în studiile clinice controlate au inclus toxicitatea citratului (14,6%), parestezie orală (12,0%) și parestezie (11,1%). Reacțiile adverse care au fost raportate frecvent  $\leq 1$  zi după procedura de leucafereză în studiile clinice controlate au inclus oboseală (5,5%), frisoane (4,6%), spasme musculare (4,0%), frisoane (3,0%), amețea (2,8%) și anemie (2,8%). În plus, au existat raportări privind trombocitopenia, recepționate din raportarea spontană ulterioară punerii pe piață, care au fost asociate temporal cu leucafereza.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Fiecare perfuzie cu Provenge conține numărul maxim de celule care poate fi fabricat în urma unei singure proceduri de leucafereză. Numărul de celule din Provenge nu depășește numărul de celule obținute în urma leucaferezii. Nu se cunosc cazuri de supradozaj nici în urma administrării unei singure perfuzii, nici în urma unei scheme complete de tratament cu Provenge.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, alte imunostimulante, codul ATC: L03AX07.

#### Mecanism de acțiune

Provenge este o imunoterapie celulară autologă concepută pentru a induce un răspuns imunitar care vizează fosfataza acidă prostatică (PAP), un antigen exprimat în majoritatea cancerelor de prostată. Celulele mononucleare din sângele periferic recoltate de la pacienți sunt cultivate cu PAP-GM-CSF, o proteină de fuziune, care constă din PAP legat la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF), un activator de celule imunitare. În timpul cultivării *ex vivo* cu PAP-GM-CSF, celulele prezentatoare de antigene (CPA) preiau și procesează antigenul țintă recombinant, în peptide care sunt apoi prezentate celulelor T. Caracteristicile medicamentului arată că în timpul tratamentului sunt generate celule T specifice proteinelor de fuziune PAP și PAP-GM-CSF, care sunt detectate în sângele periferic al pacienților după tratamentul cu Provenge.

#### Efecte farmacodinamice

Ca parte a eliberării lotului, fiecare medicament este evaluat din punct de vedere al activării celulelor prezentatoare de antigen (CPA) pe baza exprimării crescute pe suprafața CD54 după cultivarea cu PAP-GM-CSF. CD54 este o moleculă de adeziune și costimulare, esențială în formarea sinapsei imunologice între o CPA și o celulă T. Gradul de suprareglare a CD54 se corelează cu supraviețuirea globală în studiile clinice controlate, randomizate, efectuate cu Provenge pentru cancerul de prostată metastatic rezistent la castrare. În studiul clinic D9902B (IMPACT), 237 din 512 pacienți randomizați au fost evaluați din punct de vedere al apariției răspunsurilor imunitare celulare sau umorale (proliferarea celulelor T și gama-interferon ( $\gamma$ IFN) ELISPOT) la antigenele țintă, la momentul inițial și la săptămânile 6, 14 și 26. În grupul tratat cu Provenge s-au observat răspunsuri constând în formarea de anticorpi (IgM și IgG) împotriva PAP-GM-CSF și a antigenelor PAP, în perioada de urmărire. La nivelul celulelor colectate din sângele periferic al pacienților în perioada de urmărire s-au observat răspunsuri în celule T proliferative și  $\gamma$ IFN ELISPOT, la PAP și PAP-GM-CSF, în grupul de tratament cu Provenge, însă nu și la grupul de control. A existat o corelație între răspunsurile celulare sau sub formă de anticorpi, la PAP sau PAP-GM-CSF, în grupul tratat cu Provenge și creșterea timpului de supraviețuire. Răspunsurile în anticorpi de neutralizare la GM-CSF au fost tranzitorii.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Provenge la pacienții cu cancer de prostată metastatic, rezistent la castrare, asimptomatic sau minim simptomatic, au fost studiate în trei studii similare, de fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate, multicentrice: D9902B (IMPACT), D9901 și D9902A. La pacienții înrolați în aceste studii, terapiile de castrare chirurgicală sau medicală (de ex. cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant [LHRH] sau un antagonist al hormonului de eliberare a gonadotropinei [GnRh]) au reprezentat un eșec, iar aceștia prezentau boală metastatică la nivelul țesuturilor moi și/sau al oaselor. Pacienții nu necesitau tratament cu analgezice opioide pentru gestionarea durerii, iar la majoritatea nu se administrase anterior chimioterapie.

După randomizare, pacienții din ambele grupuri de tratament au fost supuși unei serii de 3 proceduri de leucafereză (la intervale de aproximativ 2 săptămâni, cu variație între 1 și 15 săptămâni). Fiecare

leucafereză a fost urmată la aproximativ 3 zile de administrarea perfuziei cu Provenge sau medicamentul control. Medicamentul control a fost reprezentat de celule mononucleare autologe neactivate, din sânge periferic. După progresia bolii, pacienții erau tratați, la latitudinea medicului, prin alte proceduri medicale de combatere a cancerului. Pacienții din grupul de control se puteau înrola într-un protocol în regim deschis și li se putea administra o terapie celulară autologă investigată, fabricată din celule crioconservate la momentul la care era preparat medicamentul control.

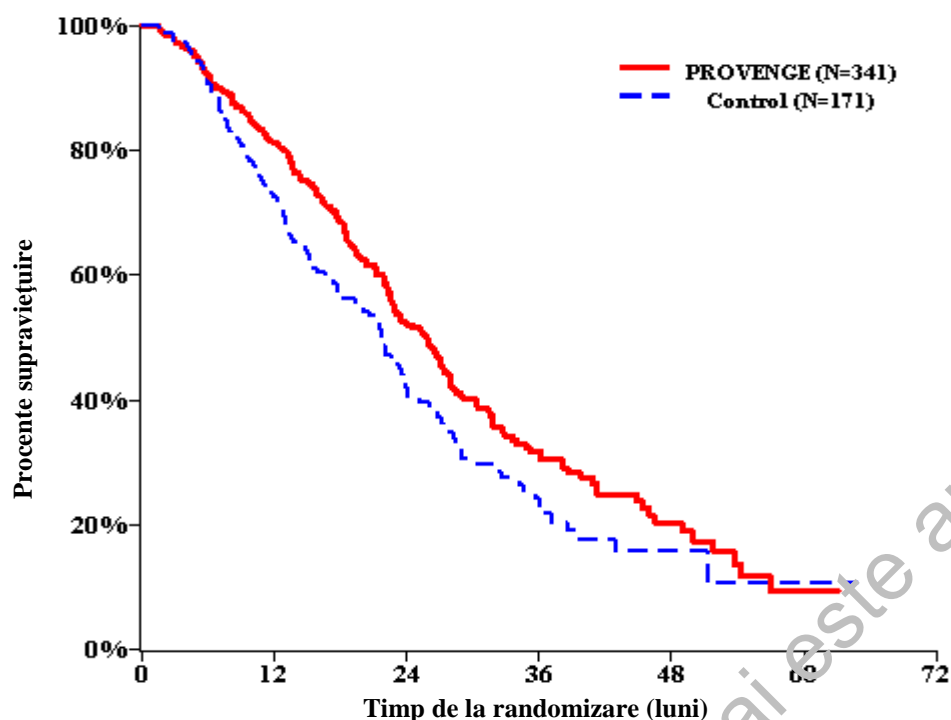
### Studiul IMPACT

Studiul IMPACT a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, multicentric, efectuat la pacienți cu cancer de prostată metastatic, rezistent la castrare, asimptomatic sau minim simptomatic. Pacienții eligibili aveau boală metastatică la nivelul țesuturilor moi și/sau al oaselor, cu dovezi de progresie a bolii la acel moment sau în antecedente, concomitent cu castrarea chirurgicală sau medicală, dovedită prin progresia antigenului specific prostatic (PSA) și/sau a bolii la nivelul oaselor sau al țesuturilor moi, și un indice de performanță conform clasificării Grupului Estic de Cooperare în domeniul Oncologiei (ECOG) de 0 sau 1. Criteriile de excludere au inclus metastaze viscerale (hepatice, pulmonare sau cerebrale), efuziuni pleurale maligne sau ascite maligne, fracturi patologice ale oaselor lungi, fracturi patologice iminente ale oaselor lungi (eroziune corticală la radiografie > 50%), compresie la nivelul coloanei vertebrale, durere moderată până la severă asociată cancerului de prostată și utilizarea de narcotice pentru durerea asociată cancerului, precum și tratamentul cu chimioterapie într-un interval de 3 luni anterioare randomizării. Criteriul final principal a fost supraviețuirea globală. Criteriile finale secundare au inclus timpul până la progresia obiectivă a bolii, timpul până la progresia clinică și timpul de dublare a PSA (PSADT).

Au fost randomizați în total 512 pacienți într-un raport 2:1, pentru a li se administra Provenge (n=341) sau medicamentul control (n=171). Vârsta mediană a fost de 71 ani, 90% dintre pacienți aparțineau rasei albe și toți aveau o speranță de viață de cel puțin 6 luni. La treizeci și cinci de procente dintre pacienți li se efectuase prostatectomia radicală, la 54% se administrase radioterapie locală și la 82% li se efectuase blocajul androgenic combinat. Toți pacienții aveau valori ale testosteronului la momentul inițial < 50 ng/ml. La patruzeci și opt de procente dintre pacienți li se administraseră anterior bisfosfonați și la 18% li se administrase anterior chimioterapie, inclusiv docetaxel. Optzeci și două de procente dintre pacienți aveau un indice de performanță ECOG egal cu 0, 75% aveau un scor Gleason ≤ 7; 44% prezentau boală la nivelul oaselor și țesuturilor moi; 48% prezentau numai boală la nivelul oaselor; 7% prezentau numai boală la nivelul țesuturilor moi și 43% aveau mai mult de zece metastaze osoase.

S-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale la pacienții tratați cu Provenge, cu o scădere de 22,5% a riscului letal, comparativ cu medicamentul control (vezi Tabelul 2 și Figura 1). Dintre pacienții din grupul de control, 64% au trecut într-o categorie la care se administra imunoterapie celulară autologă investigată, fabricată din celule crioconservate la momentul fabricării medicamentului control; pacienții nu au fost randomizați pentru a li se administra ulterior imunoterapie celulară autologă.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale, studiul IMPACT



O analiză retrospectivă de subgrup a sugerat un efect mai crescut al tratamentului cu Provenge la pacienții cu o valoare a PSA la momentul inițial < 22,1 ng/ml [IR= 0,521 (Î 95%: 0,309, 0,879)]. La pacienții cu o valoare a PSA la momentul inițial > 22,1 până la 50,1 ng/ml [IR=0,685 (Î 95%: 0,431, 1,088)] și la pacienții cu o valoare a PSA la momentul inițial > 50,1 până la 134,1 ng/ml [IR=0,819 (Î 95%: 0,532, 1,262)] s-au observat rezultate intermediare. La pacienții cu o valoare a PSA la momentul inițial > 134,1 ng/ml [IR=0,857 (Î 95%: 0,554, 1,315)] s-a observat un efect mai redus al tratamentului.

Analizele timpului până la progresia obiectivă a bolii, ale timpului până la progresia clinică sau ale timpului de dublare a PSA (PSADT) nu au îndeplinit criteriul semnificației statistice.

#### Studii de susținere

Studiul D9901 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat, multicentric, efectuat la pacienți cu cancer de prostată metastatic, rezistent la castrare, fără durere asociată cancerului. Criteriul final primar a fost reprezentat de timpul până la progresia bolii, care nu a atins semnificația statistică. Supraviețuirea globală nu a reprezentat un criteriu final al studiului, ci o analiză prespecificată. Pacienții tratați cu Provenge au avut un beneficiu semnificativ statistic din punct de vedere al supraviețuirii, comparativ cu cei tratați cu medicamentul control.

Un al treilea studiu, D9902A, cu structură similară cu studiul D9901, a fost oprit înainte de încheierea înrolării planificate, pe baza rezultatelor cu privire la timpul până la progresia bolii din studiul D9901. Criteriul final principal era timpul până la progresia bolii, iar criteriul final secundar era supraviețuirea globală. Niciunul dintre criteriile finale nu a îndeplinit criteriul semnificației statistice.

#### Rezumatul rezultatelor studiilor

Tabelul 2 prezintă rezultatele privind supraviețuirea globală observate în studiul IMPACT, studiul D9901 și studiul D9902A.

**Tabelul 2 Rezumatul supraviețuirii globale (toți pacienții, așa cum au fost randomizați)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Control (N=171)	Provenge (N=82)	Control (N=45)	Provenge (N=65)	Control (N=33)
Supraviețuire globală						
Mediana, luni (ÎI 95%)	25,8 (22,8, 27,7)	21,7 (17,7, 23,8)	25,9 (20,0, 32,4)	21,4 (12,3, 25,8)	19,0 (13,6, 31,9)	15,7 (12,8, 25,4)
Indice de risc (ÎI 95%)	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)	
Valoarea p	0,032 <sup>a</sup>		0,010 <sup>c</sup>		0,331 <sup>c</sup>	
Supraviețuirea la 36 luni (%)	32%	23%	34%	11%	32%	21%

<sup>a</sup> Indice de risc și valoarea p pe baza modelului Cox ajustat pentru PSA (ln) și LDH (ln) și stratificate după utilizarea de bisfosfonat, numărul de metastaze osoase și scorul Gleason primar.

<sup>b</sup> Indicele de risc pe baza modelului Cox neajustat.

<sup>c</sup> valoarea p pe baza unui test log-rank.

Abrevieri: ÎI = interval de încredere.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Provenge la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul cancerului de prostată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Provenge este o terapie celulară autologă. Natura Provenge face ca studiile convenționale referitoare la farmacocinetică, absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare să nu fie aplicabile.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu s-au efectuat studii convenționale privind carcinogenitatea, mutagenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Lactat de sodiu  
Clorură de potasiu  
Clorură de calciu

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

În ambalajul etans

18 ore.

#### După îndepărtarea din ambalajul etanș

Medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz nu trebuie să depășească 3 ore la temperatura camerei (25°C).

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra punga în ambalajul etanș pentru a se menține temperatura de păstrare corectă (2°C–8°C) până la administrarea perfuziei.

A nu se păstra la frigider sau congela ambalajul.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare**

250 ml de dispersie într-o pungă (poliolefină permeabilă pentru aer, trilaminată, cu 3 porturi de probei (2 porturi de perforare și 1 port cu tub sigilat)).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Provenge este destinat numai utilizării autologe. Înainte de administrarea perfuziei, identitatea pacientului trebuie asociată cu informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de perfuzie și de pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului.

Provenge nu este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili. Materialul de leucafereză al pacientului este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili conform reglementărilor aplicabile ale statului membru. Totuși, având în vedere că este un medicament autolog, un rezultat pozitiv la testare nu împiedică fabricarea medicamentului. Prin urmare, materialul de leucafereză al pacientului și Provenge pot prezenta riscul de transmitere a unor boli infecțioase către profesionistul din domeniul sănătății care manipulează medicamentul. Prin urmare, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia măsuri de precauție adecvate la manipularea materialului de leucafereză sau a Provenge (vezi pct. 4.4).

#### Instrucțiuni privind manipularea

##### *Înainte de manipulare sau administrare Provenge*

- Provenge este livrat direct către unitatea medicală unde va fi administrată perfuzia. Punga de perfuzie este introdusă într-un ambalaj etanș din poliuretan și ambalată într-o cutie pentru livrare. Ambalajul etanș și pachetele cu gel din interior sunt destinate păstrării temperaturii adecvate de transport și păstrare pentru Provenge, până la administrarea perfuziei. A nu se iradia.
- Cutia de livrare trebuie deschisă pentru a verifica produsul și etichetele specifice pacientului aflate pe capacul ambalajului etanș. Nu îndepărtați ambalajul etanș din cutia de livrare și nu deschideți capacul ambalajului etanș până când pacientul nu este pregătit pentru administrarea perfuziei.

##### *Pregătirea perfuziei*

Este necesară atenție deosebită pentru a asigura o manipulare aseptică în timpul pregătirii perfuziei.

##### Ce trebuie verificat înainte de administrarea perfuziei

- Trebuie verificat faptul că formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului care conține datele de identificare a pacientului, data și ora de expirare și statusul de eliberare (aprobat pentru perfuzare sau respins) a fost primit de la deținătorul autorizației de punere pe piață.
- Trebuie verificat faptul că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de Provenge și de pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului.
- După ce pacientul este pregătit pentru administrarea perfuziei și a fost primit formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului, punga de Provenge trebuie scoasă din

ambalajul etanș și inspectată din punct de vedere al scurgerilor, deteriorărilor externe, existenței de particule sau agregări/cheaguri.

- Conținutul pungii va fi ușor tulbure, de culoare crem până la roz. Amestecați ușor și suspendați din nou conținutul pungii, verificând existența agregărilor sau a cheagurilor. Micile agregări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară.
- Dacă punga de Provenge prezintă scurgeri, este deteriorată sau dacă rămân particule sau agregări în pungă după amestecarea manuală ușoară, medicamentul **nu trebuie utilizat**.

#### *Administrare*

- Administrarea perfuziei trebuie să înceapă înaintea datei și orei de expirare indicate pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului și pe eticheta pungii. **Nu inițiați administrarea perfuziei cu Provenge expirate.**
- Trebuie utilizat numai unul dintre cele 2 porturi de perforare, iar acesta nu trebuie deschis înainte de administrare, pentru a evita contaminarea.
- Provenge se administrează prin perfuzie într-o perioadă de aproximativ 60 de minute, printr-un ac de calibru mare, adecvat pentru transfuzia de hematii. Acest sistem de eliberare periferică se utilizează frecvent în practica clinică pentru transfuzia de componente din sânge. **Nu utilizați un filtru de celule la administrarea perfuziei.** Trebuie utilizat întregul volum al pungii de infuzie.
- Dacă trebuie întreruptă administrarea perfuziei cu Provenge, aceasta nu trebuie reluată dacă punga de perfuzie a fost ținută la temperatura camerei (25°C) mai mult de 3 ore.

#### *După administrarea perfuziei*

- La încheierea administrării perfuziei, eticheta specifică pentru pacient, de pe punga de perfuzie, trebuie îndepărtată și lipită în dosarul pacientului.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
Londra, NW1 1JD  
Marea Britanie

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/C/13/867/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa producătorului substanței biologice active

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Olanda

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Olanda

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa J: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Provenge în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) stabilește conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă. DAPP stabilește, de asemenea, împreună cu autoritatea națională competentă, orice cerințe pentru auditarea în prealabil a centrelor de afereză și cursurile de instruire pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cu privire la utilizarea Provenge.

DAPP se asigură că profesioniștilor din domeniul sănătății care se preconizează că vor prescrie sau utiliza Provenge li se vor furniza următoarele:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
2. Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății
3. Listele de verificare pentru tratamentul cu Provenge
4. Fișele de întreținere a cateterelor de afereză
5. Materiale educaționale pentru pacienți
6. Cardul de alertă al pacientului pentru înregistrarea datelor programate pentru leucafereză și administrarea perfuziilor

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății va include următoarele elemente cheie:

- Formularul de finalizare a instruirii, convenit împreună cu autoritatea națională competentă
- Selectarea pacienților pentru tratamentul cu Provenge
- Cerințele specifice de manipulare și administrare pentru Provenge
- Secvența cerințelor privind identitatea
- Necesitatea de a furniza pacienților materialul educațional și de a explica utilizarea cardului de alertă al pacientului
- Existența Registrului UE al pacienților tratați pentru cancer de prostată metastatic, rezistent la castrare și modul de înregistrare a pacienților.

Materialul educațional pentru pacienți și/sau aparținători, care explică:

- Procesul de leucafereză
- Procesul de tratament cu Provenge
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Înființarea și păstrarea unui Registru observațional UE al bărbaților cu CPmRC, pentru evaluarea supraviețuirii globale, a riscului de atac vascular cerebral ischemic sau infarct miocardic în urma tratamentului cu Provenge și a altor riscuri identificate și potențiale (studiul observațional P13-1)	Depunerea protocolului studiului în același timp cu primul RPAS Date intermediare depuse în fiecare RPAS Raportul final al studiului până la 31 decembrie 2018
Furnizarea de date din Registrul observațional SUA (PROCEED, Studiul P10-3)	Date intermediare depuse în fiecare RPAS Raportul final al studiului până la 30 septembrie 2016
Depunerea rezultatelor din studiul P-11, un studiu randomizat, dublu-orb, de evaluare a tratamentului cu Provenge comparativ cu placebo la pacienții cu cancer de prostată non-metastatic, care prezintă valori crescute ale PSA în urma prostatectomiei radicale	Raportul final al studiului până la 31 decembrie 2020
Efectuarea studiului P12-1 de evaluare a caracteristicilor predictive pentru un studiu de imagistică cu rezultate pozitive din punct de vedere al	Depunerea protocolului studiului la 1 lună de la autorizare Actualizare anuală a rezultatelor studiului

metastazelor la distanță la pacienții cu cancer de prostată metastatic, rezistent la castrare. Studiul trebuie să furnizeze un rezumat al caracteristicilor pacienților la moment inițial, incluzând valoarea PSA și timpul de dublare a valorii PSA, numărul de pacienți la care apare boală metastatică, terapiile ulterioare administrate după diagnosticarea bolii metastatice și parametri de eficacitate în urma terapiilor ulterioare, incluzând progresia PSA, timpul de supraviețuire fără progresia PSA, timpul până la terapia de linie următoare și supraviețuirea globală.

Raportul final al studiului până la 31 decembrie 2019

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ ETANȘ DIN POLIURETAN**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> celule/250 ml dispersie perfuzabilă.

Celule mononucleare autologe din sânge periferic, activate cu PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

O pungă conține celule mononucleare autologe din sânge periferic activate cu PAP-GM-CSF (fosfatază acidă prostatică legată la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage) care includ minim 50 x 10<sup>6</sup> celule autologe CD54<sup>+</sup>.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu

Lactat de sodiu

Clorură de potasiu

Clorură de calciu.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Dispersie perfuzabilă.

**5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE**

Amestecați ușor refăcând suspensia conținutului pungii.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare prin perfuzie intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Numai pentru utilizare autologă.

Nu îndepărtați capacul etanș de deasupra și nu deschideți cutia etanșă până nu au loc următoarele:

- V-a fost furnizat formularul de eliberare prin care se verifică faptul că produsul a fost APROBAT
- Pacientul a ajuns la centru și este pregătit pentru administrarea perfuziei

A nu se iniția administrarea perfuziei dacă a expirat, după 3 ore la temperatura camerei (25°C) sau dacă sunt vizibile particule sau agregări în pofida amestecării manuale ușoare

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP Data {ZZ luna AAAA}, Exp. Ora {hh:mm}, fus orar

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra punga în ambalajul etanș pentru a se menține temperatura de păstrare corectă (2°C–8°C) până la administrarea perfuziei.

A nu se păstra la frigider sau congela ambalajul.

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI CU AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dendreon UK Ltd.  
41 Chalton Street  
Londra, NW1 1JD  
Marea Britanie

## 12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/867/001

## 13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot/COI {număr lot/lanț de identitate}

Prenumele, inițiala celui de-al doilea nume, numele de familie {numele pacientului}

DN {data nașterii pacientului}

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE



## 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

### PUNGĂ DE PERFUZIE

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PROVENGE 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> celule/250 ml dispersie perfuzabilă.

Celule mononucleare autologe din sânge periferic, activate cu PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T).

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

O pungă conține celule mononucleare autologe din sânge periferic activate cu PAP-GM-CSF (fosfatază acidă prostatică legată la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage) care includ minim 50 x 10<sup>6</sup> celule autologe CD54<sup>+</sup>.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu

Lactat de sodiu

Clorură de potasiu

Clorură de calciu.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă.

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

Amestecați ușor refăcând suspensia conținutului pungii.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare prin perfuzie intravenoasă.

#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

A nu se iniția administrarea perfuziei dacă a expirat, după 3 ore la temperatura camerei (25°C) sau dacă sunt vizibile particule/agregări în pofida amestecării manuale ușoare.

#### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP Data {ZZ luna AAAA}, Exp. Ora {hh:mm}, fus orar

#### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra punga în ambalajul etanș pentru a se menține temperatura de păstrare corectă (2°C–8°C) până la administrarea perfuziei.

A nu se păstra la frigider sau congela ambalajul.

#### **10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

#### **11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Dendreon UK Ltd.  
41 Chalton Street  
Londra, NW1 1JD  
Marea Britanie

#### **12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

#### **13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI**

Lot/COI {număr lot, lanț de identitate}

Prenumele, inițiala celui de-al doilea nume, numele de familie {numele pacientului}

DN {data nașterii pacientului}

#### **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

#### **16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**B. PROSPECTUL**

Produsul medicinal nu mai este autorizat

## Prospect: Informații pentru pacient

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> celule CD54<sup>+</sup>/250 ml dispersie perfuzabilă

Celule mononucleare autologe din sânge periferic, activate cu PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Provenge și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Provenge
3. Cum vi se administrează Provenge
4. Reacții adverse posibile la Provenge
5. Cum se păstrează Provenge
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Provenge și pentru ce se utilizează**

Provenge se utilizează pentru a controla cancerul de prostată. Acesta constă din celule imunitare (parte a sistemului natural de apărare al organismului dumneavoastră) obținute din sângele dumneavoastră (denumite și celule imunitare autologe). Aceste celule imunitare sunt apoi amestecate cu un antigen (o proteină care poate stimula sistemul dumneavoastră imunitar) la o unitate specifică de fabricație. Când se administrează prin picurare (perfuzie) într-o venă, Provenge acționează învățând celulele dumneavoastră imunitare să recunoască și să atace celulele de cancer de prostată.

Provenge se utilizează ca tratament pentru cancerul de prostată care s-a extins în afara zonei prostatei, dar nu la ficat, plămâni sau creier și nu mai răspunde la medicamente care scad valorile hormonului masculin testosteron, la pacienți care nu sunt considerați a fi potriviți pentru tratamentul cu chimioterapie.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Provenge**

##### **Nu utilizați Provenge**

Dacă sunteți alergic la substanța activă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).

##### **Atenționări și precauții**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre afecțiunile enumerate mai jos deoarece va trebui să fiți monitorizat îndeaproape în timpul administrării perfuziei:

- O infecție care vă afectează întreg organismul (de exemplu sepsis, care se prezintă sub formă de temperatură ridicată, ritm cardiac crescut sau rată respiratorie crescută)

- Antecedente de accident vascular cerebral
- O afecțiune cardiacă ce implică vase de sânge blocate, care ar putea duce la un atac de cord
- Sunteți imunocompromis (capacitatea sistemului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile este redusă) sau luați orice medicamente imunosupresoare (cum sunt cele utilizate pentru tratarea sau prevenirea respingerii de organe și anumite medicamente utilizate pentru tratarea artritei reumatoide, sclerozei multiple, bolii Crohn și colitei ulcerative)
- Urmați o dietă cu restricție de sodiu/potasiu sau funcția rinichilor este scăzută.

Medicul dumneavoastră poate decide că Provenge nu este adecvat pentru dumneavoastră din cauza uneia sau mai multora dintre aceste afecțiuni.

În **prima zi de administrare a perfuziei**, Provenge poate produce reacții asociate perfuziei, cum sunt:

- febră, frisoane, dificultăți de respirație
- senzație de rău sau stare de rău (greață și vărsături)
- oboseală
- ritm cardiac crescut, tensiune arterială crescută, tensiune arterială scăzută, leșin.

Pentru a reduce aceste reacții, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați paracetamol și un medicament antihistaminic cu 30 de minute înaintea tratamentului cu Provenge.

Dacă aveți **reacții severe** în timpul administrării perfuziei, medicul poate încetini administrarea acesteia sau o poate opri. De asemenea, vi se pot administra alte medicamente dacă este necesar. Spuneți medicului sau asistentei dacă nu vă simțiți bine în timpul administrării perfuziei.

Provenge este fabricat în mod specific pentru dumneavoastră utilizând propriul dumneavoastră sânge și nu trebuie utilizat pentru nimeni altcineva.

Provenge este supus mai multor teste înainte de utilizare, pentru a i se verifica sterilitatea. Deoarece trebuie să vă fie administrat la scurt timp după ce a fost fabricat, este posibil să nu fie întotdeauna disponibile rezultatele finale privind sterilitatea, înainte să vi se administreze perfuzia cu Provenge. Dacă rezultatele finale arată că medicamentul dumneavoastră nu era steril, medicul dumneavoastră va fi înștiințat, iar dumneavoastră veți fi monitorizat îndeaproape din punct de vedere al oricăror semne de infecție și veți fi tratat în consecință.

### **Când nu se poate administra Provenge**

În unele cazuri este posibil să nu vi se poată administra perfuzia cu Provenge programată. Acest lucru se poate datora mai multor cauze de exemplu dacă:

- există o problemă la momentul la care se recoltează celulele sanguine pentru fabricarea Provenge.
- nu există suficiente celule de tip potrivit pentru fabricarea medicamentului.
- medicamentul este contaminat.
- Provenge ajunge cu întârziere la clinica unde vi se va administra tratamentul.
- există o deteriorare a medicamentului când ajunge la clinică, de exemplu, punga care conține medicamentul are scurgeri sau celulele au format agregări care nu pot fi dispersate.

În astfel de cazuri, dacă medicul dumneavoastră decide că schema de tratament trebuie continuată, acesta/aceasta va stabili condițiile pentru o altă recoltare de celule sanguine de la dumneavoastră (leucafereză), iar procesul de fabricație va fi repetat (vezi informațiile despre leucafereză de la punctul 3). În studiile clinice, la aproximativ un sfert dintre pacienți au fost necesare mai mult de 3 proceduri de leucafereză pentru a li se putea administra 3 perfuzii cu Provenge.

### **Copii și adolescenți**

Provenge se utilizează numai la bărbați adulți. Acesta nu trebuie administrat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Provenge împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistente dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente din plante.

Provenge este conceput pentru a stimula sistemul dumneavoastră imunitar și, prin urmare, poate fi neadecvat să fiți tratat cu Provenge dacă luați în prezent alte tratamente care pot afecta capacitatea sistemului dumneavoastră imunitar de a răspunde la Provenge, de exemplu medicamente imunosupresoare, cum sunt cele utilizate pentru tratarea sau prevenirea respingerii organelor și anumite medicamente utilizate pentru tratarea artritei reumatoide, sclerozei multiple, bolii Crohn și colitei ulcerative.

Dacă aveți nevoie de administrarea unui vaccin în timpul tratamentului cu Provenge, trebuie ca mai întâi să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Provenge este destinat utilizării numai de către bărbați. Efectele Provenge asupra fertilității masculine nu se cunosc în acest moment.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este posibil să vă simțiți obosit, să aveți senzație de leșin sau de amețală sau să aveți dureri de cap sau frisoane după ce vi se administrează perfuzia cu Provenge. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje, până când nu vă simțiți mai bine.

### **Provenge conține sodiu și potasiu**

Acest medicament conține:

- aproximativ 800 mg de sodiu per perfuzie. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu afecțiuni ale inimii sau la cei ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- aproximativ 45 mg de potasiu per perfuzie. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție a rinichilor diminuată sau la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de potasiu.

## **3. Cum vi se administrează Provenge**

Provenge poate fi administrat numai de către un medic sau o asistentă medicală care a beneficiat de instruire pentru utilizarea acestui medicament. La sfârșitul acestui prospect se găsesc informații practice pentru medic sau asistentă, cu privire la manipularea și administrarea Provenge.

Deoarece Provenge este fabricat cu propriile dumneavoastră celule sanguine, acestea vor fi recoltate cu aproximativ 3 zile înaintea fiecărei perfuzii programate. Această procedură va dura 3 până la 4 ore (vezi punctul "Pași înaintea tratamentului cu Provenge" de mai jos). Sângele dumneavoastră va fi testat înainte de a fi recoltat (vezi punctul "Teste" de mai jos).

### **Pași înaintea tratamentului cu Provenge**

1. Primul pas al tratamentului dumneavoastră cu Provenge este recoltarea de celule sanguine de la dumneavoastră, pentru fabricarea perfuziei dumneavoastră personale cu Provenge. Aceasta implică o procedură numită **leucafereză**, care constă din extragerea celulelor sanguine albe din sângele dumneavoastră, de obicei din vene de la nivelul brațelor. Se utilizează o mașină care recoltează sânge dintr-un braț, extrage celulele sanguine albe și vă reintroduce partea de sânge rămasă, de obicei în celălalt braț. Această procedură durează de obicei 3-4 ore. Vi se va efectua această procedură de cel puțin 3 ori, cu aproximativ 3 zile înaintea administrării fiecăruia dintre cele 3 tratamente ale dumneavoastră cu perfuzie cu Provenge.
2. Cel de-al doilea pas este acela de a transmite celulele recoltate de la dumneavoastră la un centru special de fabricație, unde sunt amestecate cu un antigen, pentru a fi pregătite pentru administrarea perfuziei.

### **Teste de laborator**

Înainte de zilele în care se recoltează celulele sanguine, vi se va recolta o probă de sânge pentru a analiza hemoleucograma cu formulă leucocitară completă (HLG). Acest test va determina dacă aveți suficiente celule sanguine pentru efectuarea în siguranță a procedurii de leucafereză. În plus, sângele dumneavoastră va fi testat pentru virusuri specifice (de exemplu HIV-1, HIV-2, virusul hepatitic B și virusul hepatitic C). Această testare este o cerință legală și are scopul de a asigura faptul că celulele dumneavoastră pot fi manipulate în siguranță de profesioniștii din domeniul sănătății implicați în tratamentul dumneavoastră. Este posibil să fie necesar să vi se efectueze și alte teste CBC în timpul tratamentului, în funcție de practicile locale sau naționale. Dacă aveți nevoie de mai multe informații cu privire la testarea sângelui, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

### **Cum se administrează Provenge și durata tratamentului**

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați paracetamol și un medicament antihistaminic cu aproximativ 30 de minute înainte de administrarea perfuziei, pentru a reduce reacțiile posibile la Provenge.

Tratamentul dumneavoastră cu Provenge vă va fi administrat prin picurare (perfuzie) într-o venă (administrare intravenoasă).

Vi se vor administra în total 3 perfuzii cu Provenge, la intervale de aproximativ 2 săptămâni.

Prima perfuzie cu Provenge vi se va administra la aproximativ 3 zile după recoltarea celulelor și va dura aproximativ 1 oră (vezi de asemenea punctul 2 "Avertizări și precauții"). Veți fi monitorizat înainte și în timpul perfuziei. Dacă administrarea perfuziei cu Provenge trebuie întreruptă din orice motiv, medicul dumneavoastră nu va putea relua administrarea dacă medicamentul a stat la temperatura camerei mai mult de 3 ore.

După terminarea perfuziei, veți fi ținut sub observație și monitorizat timp de cel puțin 30 – 60 de minute, după care puteți merge acasă.

Tratamentul dumneavoastră va include cel puțin 6 vizite la centrul de colectare a celulelor și/sau la clinică. Este posibil să aveți nevoie de una sau mai multe vizite pentru a vi se testa sângele înainte de leucafereză (în funcție de practica uzuală a clinicii unde vi se administrează tratamentul) sau este posibil ca sângele dumneavoastră să fie testat în timpul vizitelor pentru leucafereză:

Vizita 1 - Colectarea de celule de sânge (leucafereză)

Vizita 2 - Perfuzia cu Provenge

Vizita 3 - Colectarea de celule de sânge (leucafereză)

Vizita 4 - Perfuzia cu Provenge

Vizita 5 - Colectarea de celule de sânge (leucafereză)

Vizita 6 - Perfuzia cu Provenge

Medicul dumneavoastră vă va da un calendar al programărilor pentru colectarea de celule și administrarea perfuziilor. Acesta va fi adăugat la Cardul de alertă al pacientului pe care trebuie să-l aduceți la fiecare programare.

### **Tratament omis**

Este foarte important să ajungeți la timp la programări. Dacă omiteți o programare și nu vi se poate administra perfuzia cu Provenge, aceasta nu mai poate fi utilizată ulterior. Medicul dumneavoastră va stabili împreună cu dumneavoastră noi programări pentru colectarea de celule și administrarea perfuziilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.



#### 4. Reacții adverse posibile la Provenge

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai severe reacții adverse sunt descrise mai jos:

##### **Reacții adverse legate de perfuzie**

În timpul administrării perfuziei sau în interval de 24 ore de la aceasta, pot apărea simptome foarte frecvente cum sunt frisoanele, febra, oboseala, senzația de slăbiciune, durerile de cap, senzația de rău (greața), starea de rău (vărsăturile), durerile musculare și amețeala. Simptome frecvente includ un episod de leșin, decolorarea albăstrie a pielii, buzelor și/sau patului unghial din cauza valorilor scăzute de oxigen din sânge, respirație șuierătoare, tensiune arterială crescută sau scăzută și dificultăți de respirație.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă confrunțați cu oricare dintre aceste simptome, deoarece este posibil să fie necesar ca perfuzia să fie încetinită sau oprită. De asemenea, vi se pot administra alte medicamente dacă este necesar.

Dacă vă confrunțați cu oricare dintre următoarele reacții adverse **la câteva zile după** administrarea perfuziei, **contactați imediat un medic**:

- scurtarea respirației, respirație șuierătoare, amețeală, erupție trecătoare pe piele sau febră.

##### **Infecție**

Spuneți medicului dumneavoastră, după tratamentul cu Provenge, dacă aveți orice simptome de infecție, de exemplu febră sau temperatură ridicată, peste 38 °C, frisoane, puls rapid, respirație rapidă, amețeală când vă ridicați, confuzie sau greață/vărsături.

##### **Atac cerebral**

**Contactați imediat un medic** dacă prezentați pierderea bruscă a vederii la un ochi, dificultăți de vorbire, amorțeală și/sau slăbiciune care afectează o parte a corpului, deoarece oricare dintre acestea poate reprezenta un semn de atac cerebral.

##### **Atac de cord**

**Contactați imediat un medic** dacă prezentați durere în piept, durere la nivelul brațului stâng și/sau scurtarea respirației, deoarece oricare dintre acestea poate reprezenta un semn de atac de cord.

Alte reacții adverse la Provenge includ:

##### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți):**

- durere
- sensibilitate sau durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- furnicături, amorțeală sau senzație anormală (parestezie) în jurul buzelor, la nivelul gurii sau al brațelor și/sau picioarelor în timpul procedurii de leucafereză
- spasme musculare, durere în piept și tensiune arterială scăzută în timpul procedurii de leucafereză (cauzate de un medicament (citrant) utilizat pentru împiedicarea coagulării sângelui)
- anemie (scăderea numărului de globule roșii din sânge) din cauza procedurii de leucafereză

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):**

- boală asemănătoare cu gripa
- durere abdominală
- tremurături
- erupție trecătoare pe piele, inclusiv erupție în relief, însoțită de mâncărime (urticarie), sau mâncărimi
- transpirație excesivă
- bacterii în sânge (bacteremie)

- simț tactil sau senzații reduse (hipoestezie)
- deteriorarea uneia dintre vertebrele coloanei vertebrale (compresia coloanei vertebrale)
- frecvență neregulată sau rapidă a inimii
- atac cerebral
- simptome temporare de atac cerebral
- prezența de sânge în urină
- senzație de disconfort la nivelul pieptului
- scăderea numărului de plachete sanguine din sânge din cauza procedurii de leucaferază

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):**

- infecție severă în sânge (sepsis)
- infecție severă în sânge din cauza unui cateter contaminat (infecție asociată cateterului)
- infecție a pielii în zona unde a fost introdusă perfuzia
- atac de cord
- simptome de atac de cord
- creșterea valorilor unui tip de globule albe din sânge numite eozinofile
- reacție la locul perfuziei (o reacție a zonei de piele unde a fost introdusă perfuzia)

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează Provenge**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data și ora de expirare înscrise pe ambalajul etanș și pe punga de perfuzie.

A se păstra punga în ambalajul etanș pentru a se menține temperatura de păstrare corectă (2°C–8°C) până la administrarea perfuziei. A nu se păstra la frigider sau congela ambalajul.

După îndepărtarea ambalajului etanș, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz nu trebuie să depășească 3 ore la temperatura camerei (25°C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Deoarece acest medicament va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală cu calificare, aceștia sunt responsabili pentru eliminarea corectă a produsului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține Provenge**

**Substanța activă** este constituită din celule mononucleare autologe din sânge periferic activate cu PAP-GM-CSF (fosfatază acidă prostatică legată la factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage) care includ minim  $50 \times 10^6$  celule autologe CD54<sup>+</sup>.

**Celelalte componente** sunt: clorura de sodiu, lactatul de sodiu, clorura de potasiu și clorura de calciu.

#### **Cum arată Provenge și conținutul ambalajului**

Provenge este o dispersie ușor tulbure, de culoare crem până la roz, care este furnizată într-o pungă din plastic cu 3 porturi ale probei.

Fiecare pungă de Provenge conține un tratament individual perfuzabil, iar ambalajul va fi deschis numai când sunteți pregătit să primiți tratamentul. Medicul dumneavoastră va confirma faptul că detaliile dumneavoastră (numele și data nașterii) corespund detaliilor furnizate cu ambalajul Provenge.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Olanda

### **Acest prospect a fost revizuit în**

### **Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

---

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

#### **Informații practice pentru medici sau profesioniștii din domeniul sănătății, cu privire la manipularea și administrarea Provenge dispersie perfuzabilă**

Provenge trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul medical al cancerului de prostată și într-un mediu unde trebuie asigurată disponibilitatea echipamentului de resuscitare.

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de administrarea Provenge.

#### **Doza și schema de tratament**

O pungă conține celule mononucleare autologe din sânge periferic activate cu PAP-GM-CSF care includ minim  $50 \times 10^6$  celule autologe CD54<sup>+</sup>.

Schema de tratament recomandată este de 3 doze la intervale de aproximativ 2 săptămâni. Fiecare doză de Provenge este precedată de o procedură standard de leucafereză cu aproximativ 3 zile înainte de data programată pentru administrarea perfuziei. Înaintea primei proceduri de leucafereză trebuie efectuată o hemoleucogramă cu formulă leucocitară completă (HLG). În conformitate cu reglementările locale, pot fi efectuate analize HLG suplimentare.

### **Instrucțiuni privind manipularea**

### *Înainte de manipulare sau administrare Provenge*

- Provenge este livrat direct către unitatea medicală unde va fi administrată perfuzia. Trebuie păstrat în ambalajul etanș până la administrarea perfuziei. Punga de perfuzie este introdusă într-un ambalaj etanș din poliuretan și ambalată într-o cutie pentru livrare. Ambalajul etanș și pachetele cu gel din interior sunt destinate păstrării temperaturii adecvate de transport și păstrare pentru Provenge, până la administrarea perfuziei. A nu se iradia.
- Cutia de livrare trebuie deschisă pentru a verifica medicamentul și etichetele specifice pacientului aflate pe capacul ambalajului etanș. Nu îndepărtați ambalajul etanș din cutia de livrare și nu deschideți capacul ambalajului etanș până când pacientul nu este pregătit pentru administrarea perfuziei.
- Provenge este preparat din sânge uman, al pacientului specific și nu este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili. Materialul de leucafereză al pacientului este testat din punct de vedere al agenților infecțioși transmisibili conform reglementărilor locale aplicabile. Totuși, având în vedere că este un produs autolog, un rezultat pozitiv la testare nu împiedică fabricarea medicamentului. Prin urmare, Provenge poate prezenta riscul de transmitere a unor virusuri infecțioase (HIV 1 și 2, virusul hepatitic B și C) către profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează medicamentul. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia măsuri de precauție adecvate la manipularea materialului de leucafereză sau a Provenge.

### *Pregătirea perfuziei*

- Este necesară atenție deosebită pentru a asigura o manipulare aseptică în timpul pregătirii perfuziei.

### *Ce trebuie verificat înainte de administrarea perfuziei*

- Trebuie verificat faptul că formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului care conține datele de identificare a pacientului, data și ora de expirare și statusul de eliberare (aprobat pentru perfuzare sau respins) a fost primit de la deținătorul autorizației de punere pe piață.
- Trebuie verificat faptul că identitatea pacientului se potrivește cu informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de Provenge și de pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului.
- După ce pacientul este pregătit pentru administrarea perfuziei și a fost primit formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului, punga de Provenge trebuie scoasă din ambalajul etanș și inspectată din punct de vedere al scurgerilor, deteriorărilor externe, existenței de particule sau agregări/cheaguri.
- Conținutul pungii va fi ușor turbure, de culoare crem până la roz. Amestecați ușor refăcând suspensia conținutului pungii, verificând existența agregărilor sau a cheagurilor. Micile agregări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară.
- Dacă punga de Provenge prezintă scurgeri, este deteriorată sau dacă rămân particule sau agregări în pungă după amestecarea manuală ușoară, medicamentul **nu trebuie utilizat**.

### *Administrare*

- Administrarea perfuziei trebuie să înceapă înainte de data și ora de expirare indicate pe formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului și pe eticheta pungii. Nu inițiați administrarea perfuziei cu Provenge expirate.
- Trebuie utilizat numai unul dintre cele 2 porturi de perforare, iar acesta nu trebuie deschis înainte de administrare, pentru a evita contaminarea.
- Provenge se administrează prin perfuzie într-o perioadă de aproximativ 60 de minute, printr-un ac de calibru mare, adecvat pentru transfuzia de hematii. Acest sistem de eliberare periferică se utilizează frecvent în practica clinică pentru transfuzia de componente din sânge. **Nu utilizați un filtru de celule la administrarea perfuziei.** Trebuie utilizat întregul volum al pungii de infuzie.
- Dacă trebuie întreruptă administrarea perfuziei cu Provenge, aceasta nu trebuie reluată dacă punga de perfuzie a fost ținută la temperatura camerei (25°C) mai mult de 3 ore.

#### *După administrarea perfuziei*

- La încheierea administrării perfuziei, eticheta specifică pentru pacient, de pe punga de perfuzie, trebuie îndepărtată și lipită în dosarul pacientului.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **IMPORTANT - Nu administrați perfuzia cu Provenge dacă**

- Nu ați primit formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului.
- Formularul de Notificare finală de eliberare a medicamentului este marcat cu RESPINS.
- Data și ora de expirare au fost depășite.
- Informațiile unice esențiale ale pacientului de pe punga de perfuzie nu se potrivesc cu cele ale pacientului programat.
- Integritatea medicamentului a fost alterată în orice mod (punga de perfuzie este deteriorată prezintă scurgeri sau în pungă rămân particule/agregări după amestecarea manuală ușoară).

#### **Perioada de valabilitate și precauții speciale pentru păstrare:**

Provenge are o perioadă de valabilitate de 18 ore în ambalajul etanș livrat la unitatea medicală unde va fi administrată perfuzia. A se păstra punga în ambalajul etanș pentru a se menține temperatura de păstrare corectă (2°C - 8°C) până la administrarea perfuziei. A nu se păstra la frigider sau congela ambalajul.

După îndepărtarea ambalajului etanș, Provenge trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz nu trebuie să depășească 3 ore la temperatura camerei (25°C).

#### **Eliminare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.