

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> sejt/250 ml diszperziós infúzió.

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### **2.1 Általános leírás**

Autológ perifériás vérből származó, PAP-GM-CSF-fel (Sipuleucel-T) aktivált mononukleáris sejtek.

### **2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel**

Egy zsák a perifériás vérből származó autológ mononukleáris sejteket tartalmaz, amelyben minimum 50 x 10<sup>6</sup>, PAP-GM-CSF-fel (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor-prostata savas foszfatáz-granulocita macrophag kolónia stimuláló faktorról) aktivált autológ CD54<sup>+</sup> sejt található.

A Provenge sejtes összetétele és a dózisonkénti sejtszáma függ a páciensről a leukapheresis során levett sejtek összetételétől. Így az antigénbemutató sejtek (APC – antigen presenting cell) mellett a végtermék T-sejteket, B-sejteket, natural killer (NK, természetes ölüsejteket) és egyéb sejteket tartalmaz. A sejtek száma és az egyes Provenge adagok sejtes összetétele változó.

#### Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer infúzióként körülbelül 800 mg nátriumot és 45 mg káliumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Diszperziós infúzió.

A diszperzió enyhén zavaros, krémszínű vagy rózsaszín.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A Provenge felnőtt férfiak tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó, (nem zsigeri) metasztatizáló, kasztráció rezisztens prostata carcinomájának kezelésére szolgál, akiknél a kemoterápia még nem indikált.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Provenge kizárólag a prosztatacarcinoma kezelésében jártas orvos felügyelete mellett, olyan környezetben alkalmazható, ahol rendelkezésre áll újraélesztő felszerelés.

### Adagolás

Egy adag Provenge minimum  $50 \times 10^6$ , PAP-GM-CSF-fel aktivált, 250 ml Ringer laktát injekcióban szuszpendált, autológ CD54<sup>+</sup> sejtet tartalmaz lezárt, a beteg számára személyreszólóan felcímkézett polioleffin zsákban.

A javasolt kezelés 3 adag, körülbelül 2 hetenként beadva. Az egyes Provenge adagok alkalmazását megelőzően az infúzió tervezett dátuma előtt körülbelül 3 nappal standard leukapheresist végeznek. Az első leukapheresis előtt egy teljes vérkép vizsgálatot kell végezni, mely eredményének az intézmény által elfogadott tartományon belül kell lennie. További teljes vérkép vizsgálatok végzése is lehetséges a helyi előírásoknak megfelelően.

Ha a beteg valamilyen okból nem kapja meg a tervezett Provenge infúziót, akkor, ha a kezelési ciklust folytatják, a betegnél egy újabb leukapheresist kell végezni. A beteget erről a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge-kezelésben részesülő betegek 25,4%-ánál volt szükség a 3 injekcióhoz több mint 3 leukapheresisre. Posztmarketing vizsgálatok során, több mint 5000 kezelt beteg esetén ennek incidenciája körülbelül 19% volt (lásd 4.4 pont). Kontrollos klinikai vizsgálatokban az adagolási intervallum tartománya 1–15 hét volt (lásd 5.1 pont).

### Premedikáció

Klinikai vizsgálatok során gyakran megfigyeltek akut infúziós reakciókat, például hidegrázást, fáradékonytságot, lázat, hányingert és ízületi fájdalmat. E reakciók csillapítása érdekében a klinikai vizsgálatok során az infúzió beadása előtt a betegeket paracetammal és antihisztaminokkal premedikálták.

A potenciális akut infúziós reakciók, például a hidegrázás és/vagy a láz minimalizálása érdekében javasolt, hogy a betegek orális paracetamol és antihisztamin kezelésben részesüljenek körülbelül 30 perccel a Provenge alkalmazása előtt. A paracetamolt és az antihisztamint a helyi gyakorlatnak megfelelő adagban kell alkalmazni.

A premedikáció alkalmazása során a beteg állapotát és az esetleges ellenjavallatokat/interakciókat figyelembe kell venni.

### Dózismódosítás

Akut infúziós reakció esetén az infúziót a reakció súlyosságától függően meg lehet szakítani, vagy le lehet lassítani. Szükség szerint megfelelő gyógyszeres kezelés, például paracetamol, intravénás H1 és/vagy H2 blokkolók és kis dózisu intravénás petidin alkalmazható.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge-kezelésben részesült betegek 23,8%-a igényelt opioidokat (egy adag pethidint) az infúzió napján az infúziós reakciók kezelésére (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Ha a Provenge infúziót meg kell szakítani, akkor az nem indítható újra, ha az infúziós zsákot több mint 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (25°C-on) tárolták (lásd 6.3 pont).

### Speciális betegcsoportok

#### *Idősek*

Ebben a populációban nincs szükség az adag módosítására.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A Provenge alkalmazását májkárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. E betegekre vonatkozóan nem adható specifikus dózismódosítási javaslat.

*Vesekárosodásban és/vagy hyperkalaemiában szenvedő és/vagy alacsony kálium-tartalmú diétán lévő betegek*

A Provenge alkalmazását vesekárosodásban szenvedő betegek körében nem vizsgálták. Az infúzió kálium tartalmát figyelembe kell venni, ha a beteg vesekárosodásban szenved és/vagy káliumszegény diétát tart. A Provenge alkalmazása előtt a hyperkalaemiát korrigálni kell (lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Provenge-nek gyermekek és 18 év alatti serdülők körében a nincs releváns alkalmazása a felnőtt férfiak tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó (nem zsigeri) metasztatizáló kasztráció rezisztens prostata carcinomájának indikációjában, ahol a kemoterápia még nem javallt.

Az alkalmazás módja

A Provenge kizárólag intravénás infúzióban történő, autológ alkalmazásra szolgál.

A Provenge-et intravénásan kell beadni, körülbelül 60 perc alatt. A zsák teljes tartalmát be kell adni. Sejtszűrőt nem szabad használni. Az egyes infúziók előtt és után 30 perccel meg kell mérni az élettani paramétereket. Az egyes infúziók beadása után a betegeket legalább 30 percig megfigyelés alatt kell tartani. Cardiovascularis betegségben szenvedő, illetve azon betegek esetén, akiknél fennáll a cardialis ischaemia kockázata, az orvosnak meg kell fontolnia az infúzió utáni legalább 60 perces megfigyelést, és az élettani paraméterek infúzió után 30 és 60 perccel történő megmérését.

Ha a Provenge infúziót meg kell szakítani, akkor az infúzió nem indítható újra, ha az infúziós zsákot több mint 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (25°C-on) tárolták.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Provenge-et nem vizsgálják az átvihető fertőző betegségek szempontjából, ezért a készítményt kezelő egészségügyi szakemberek esetén fennáll a fertőző betegségek átvitelének kockázata. A Provenge kezelése során be kell tartani a megfelelő óvintézkedéseket (lásd 4.4 pont).

Meg kell győződni arról, hogy a JÓVÁHAGYOTT, végleges termékbeadhatósági értesítés megérkezett-e a forgalombahozatali engedély jogosultjától, valamint arról, hogy a termék nem járt-e le (lásd 6.6 pont).

Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg adatai megegyeznek-e a Provenge zsákján és a végleges termékbeadhatósági értesítőn szereplő egyedi betegadatokkal.

A zsákot ki kell venni a szigetelt poliuretán tartályból, és meg kell tekinteni, hogy nem szivárog-e, nincs-e rajta külső sérülés, illetve nincsenek-e benne részecskék vagy csomók/véralvadék.

A zsák tartalma enyhén zavaros, krémszínű vagy rózsaszín. Óvatosan keverje össze, illetve reszuszpendálja a zsák tartalmát, és vizsgálja meg, hogy nincsenek-e benne részecskék, csomók vagy véralvadék. A sejtes anyagból keletkezett kis csomókat óvatos, kézzel végzett keveréssel diszpergálni kell.

Ne adja be a készítményt, ha a zsák a művelet során szivárog, részecskék vagy csomók maradtak benne.

A Provenge előkészítésére és kezelésére vonatkozó teljes körű információk a 6.6 pontban található.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Általános

A Provenge kizárólag autológ használatra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható be másik betegnek. Az infúzió beadása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e az infúziós zsákon és a végleges termékbeadhatósági értesítő nyomtatványon feltüntetett egyedi betegazonosító információknak (lásd 4.2 és 6.6 pont).

### Akut infúziós reakciók

A Provenge készítménnyel kezelt betegek körében akut infúziós reakciókat figyeltek meg. Az akut (az infúzió beadását követően 1 napon belül jelentkező) infúziós reakciók többek között az alábbiak voltak: láz, hidegrázás, légzéssel kapcsolatos események (dyspnoe, hypoxia és bronchospasmus), hányinger, hányás, fáradékonyság, hypertonia és tachycardia. Akut infúziós reakció esetén az infúzió sebessége csökkenthető, illetve az infúzió a reakció súlyosságától függően leállítható. Szükség szerint megfelelő orvosi kezelés végzendő.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge-kezelésben részesült betegek 23,8%-a igényelt opioidokat (egy adag petidint) az infúzió napján az infúziós reakciók kezelésére (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A szív- vagy tüdőbetegségben szenvedő betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

### Fertőzés

Humán immundeficiencia vírus [HIV] 1 és 2, humán T-sejtes lymphotrop vírus [HTLV] 1 és hepatitis B és C pozitív szerológiai vizsgálati eredménnyel rendelkező betegeket kizárták a kontrollos klinikai vizsgálatokból. Ezekre a betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Aktív szisztémás fertőzés fennállása esetén a Provenge alkalmazását el kell halasztani a gyógyulás utánra. A Provenge készítménnyel kezelt betegek körében súlyos, akár szepszist okozó fertőzéseket figyeltek meg. Néhány súlyos fertőzés és szepszis a centrális vénás katéter használatával volt kapcsolatban. A kanüllel kapcsolatos fertőzések kockázatának csökkentése érdekében a centrális vénás kanül behelyezése csak rossz perifériás vénákkal rendelkező betegek esetén mérlegelendő. Ezeknél a betegeknél szorosan monitorozni kell a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket.

### Emboliás és thromboticus események

A Provenge-et csak óvatosan szabad alkalmazni, ha a beteg kórelőzményében embóliás vagy thromboticus megbetegedések szerepelnek.

### Cerebrovascularis betegség

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge csoport 3,5%-ánál, míg a kontroll csoport 2,6%-ánál figyelték meg cerebrovascularis események (haemorrhagiás és ischaemiás stroke) előfordulását. Ennek klinikai jelentősége bizonytalan.

### Cardiovascularis betegségek

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge csoportban a betegek 0,8%-ánál, a kontrollcsoportban a betegek 0,3%-ánál fordult elő myocardialis infarctus. Ennek klinikai jelentősége bizonytalan.

### Csökkent immunitású betegek

A Provenge-et óvatosan kell alkalmazni csökkent immunitású, például szisztémás immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetén, az előny/kockázat arány egyedi megfontolása után. Ilyen betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

### Mikrobiológiai vizsgálatok

A Provenge infúzió beadhatóságát számos mikrobiológiai és sterilitási teszt eredménye alapján támasztják alá: a mikrobiológiai szennyezettség vizsgálata Gram-festéssel, endotoxin tartalom vizsgálattal, és az eljárás sterilitásának vizsgálata a mikróbanövekedés hiányának bizonyítása érdekében 2 napos inkubációval. A végleges (7 napos inkubációs) sterilitási teszt eredményei nem lesznek elérhetők az infúzió beadásának idején. Ha a sterilitási eredmények a mikrobiális kontamináció szempontjából pozitívak lesznek, miután a Provenge infúziót beadták, akkor a forgalombahozatali engedély jogosultja értesíti a kezelőorvost, és további információt kér az orvostól

a kontamináció forrásának meghatározásához. Az orvosnak monitoroznia és/vagy megfelelő módon kezelnie kell a beteget.

#### A kezelésre vonatkozó óvintézkedések a fertőző betegségek kontrollálása érdekében

A Provenge az adott beteg véréből készült, és azt nem vizsgálják meg az átvihető fertőző ágensek szempontjából. A beteg leukapheresise során nyert anyagait a tagállam vonatkozó előírásai szerint tesztelik az átvihető fertőző ágensek szempontjából. Mivel azonban a Provenge autológ készítmény, egy pozitív teszt nem zárja ki a készítmény legyártását. Ezért a beteg leukapheresise során nyert anyagok és a Provenge esetében fennállhat a fertőző vírusok (HIV 1 és 2, hepatitis B és C) a készítményt kezelő egészségügyi szakemberekre történő átvitelének kockázata. Ennek megfelelően az egészségügyi szakembereknek a leukapheresis során nyert anyagok, illetve a Provenge kezelésekor be kell tartaniuk a megfelelő óvintézkedéseket.

Ezen kívül fennáll a fertőző vírusok egy másik betegre történő átvitelének kismértékű kockázata, amennyiben a készítményt nem a megfelelő beteg kapja meg. Ezért nagyon fontos, hogy a készítményt a kezelési és alkalmazási eljárások során precízen kövessék (lásd 6.6 pont). Erősen javasolt, hogy az egyes Provenge infúziók beadása után az infúziós zsákon található, a beteg nevét, a termék nevét és az azonosítási láncban (chain of identity – COI) szereplő gyártási tétel számot tartalmazó címkét levegyék és becsatolják a beteg leletei közé, hogy a beteg és a gyártási tétel kapcsolata rögzítésre kerüljön.

#### Olyan esetek, amikor a Provenge infúzió nem adható be

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy a beteg nem kapja meg a tervezett Provenge infúziót. Ez amiatt lehet, hogy a gyártás során nem teljesülnek a tételek felszabadításának kritériumai, lejár a termék szavatossága vagy a beteg nem tudja betartani az infúzió tervezett időpontját. Ilyen esetekben, ha a kezelést folytatni kívánják, akkor lehetséges, hogy betegnél egy újabb leukapheresist kell végezni. Javasolt, hogy a két leukapheresis között minimálisan 2 hét teljen el. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge-kezelésben részesülő betegek 25,4%-ánál volt szükség a 3 injekcióhoz több mint 3 leukapheresisre. Posztmarketing vizsgálatok során, több mint 5000 kezelt beteg esetén ennek incidenciája körülbelül 19% volt (lásd 4.2 pont).

#### Immunizálások

A Provenge-kezelés folyamán beadott vakcinák kockázatait és előnyeit nem vizsgálták. Ezért a Provenge-kezelés során alkalmazandó élő, attenuált vagy inaktivált vírusokkal történő oltást alaposan mérlegelni kell.

#### Tájékoztató anyagok

Minden orvosnak, aki fel kívánja írni a Provenge-et, át kell tekintenie a tájékoztató anyagokat, és alá kell írnia a képzést igazoló lapot. Az orvosnak a beteg rendelkezésére kell bocsátania a tájékoztató anyagokat, valamint a betegtájékoztatót és az orvosi figyelmeztető kártyát.

#### Nátrium- és káliumtartalom

A készítmény körülbelül 800 mg per infúzió nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

.A készítmény körülbelül 45 mg per infúzió káliumot is tartalmaz, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált kálium diéta esetén.

#### Vesekárosodásban és/vagy hyperkalaemiában szenvedő betegek

Az infúzió nátrium- és káliumtartalmát figyelembe kell venni, ha a beteg cardiovascularis betegségben és/vagy vesekárosodásban szenved. A Provenge alkalmazása előtt a hyperkalaemiát korrigálni kell (lásd 4.2 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Provenge készítménnyel interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A Provenge az immunrendszer stimulálására szolgál. Károsodott immunrendszerű és szisztémás immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeket kizártak a kontrollos klinikai vizsgálatokból. Immunszuppresszív szerek (például szisztémás kortikoszteroidok) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja a készítmény hatásosságát és/vagy biztonságosságát. Ezért az immunszuppresszív szerek (például szisztémás kortikoszteroidok) egyidejű alkalmazását a Provenge-kezelés alatt kerülni kell. A betegeket alaposan ki kell vizsgálni, hogy a Provenge alkalmazása előtt orvosilag helyénvaló-e az immunszuppresszív szer alkalmazásának felfüggesztése (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A Provenge nőknél nem alkalmazható.

##### Szoptatás

A Provenge nőknél nem alkalmazható.

##### Termékenység

A férfi termékenységre gyakorolt hatása nem ismert.

A hagyományos, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatok nem relevánsak az autológ sejterápiás készítmény típusa és klinikai felhasználása miatt.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Provenge közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel fáradékonyságot, szédülést, ájulást, hidegrázást és fejfájást okozhat. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy amennyiben az infúzió során ezeket a tüneteket tapasztalják, akkor ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A Provenge biztonságossági értékelésére 601, prostata carcinomában szenvedő beteg körében végzett, négy randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat (3, metasztatizáló kasztráció rezisztens prostata carcinomás és 1, androgéndependens prostata carcinomás betegek körében végzett vizsgálat) és követés alapján került sor.

Súlyos mellékhatások lehetnek az akut infúziós reakciók, a katéterszepezs, a Staphylococcus bacteriaemia, a szívinfarktus és a cerebrovascularis események.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hidegrázás, a fáradékonyság, a láz, a hányinger, az arthralgia, a fejfájás és a hányás voltak.

A kulcsfontosságú, randomizált, kontrollos vizsgálatban (D9902B, IMPACT lásd 5.1 pont) a Provenge alkalmazását a betegek 1,5%-ánál kellett felfüggeszteni a mellékhatások miatt. Néhány betegnél fertőzés, illetve szepszis alakult ki. A kontaminált készítményből származó fertőzés szintén előfordult néhány beteg esetén. Ennek következtében néhány betegnél fel kellett függeszteni a kezelést.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi listája klinikai vizsgálatok és posztmarketing tapasztalatok alapján készült, és a mellékhatások szervrendszerei kategóriák és előfordulási gyakoriság szerinti kerülnek csoportosításra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Klinikai vizsgálatokból és posztmarketing jelentésekből származó mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Nemkívánatos hatások, mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Bacteraemia
	Nem gyakori	Kanülszepszis, kanüllel összefüggő fertőzés, a kanül helyén fellépő fertőzés, szepszis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia*
	Gyakori	Thrombocytopenia*
	Nem gyakori	Eosinophilia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Szédülés, paraesthesia*, oralis paraesthesia*, fejfájás
	Gyakori	Cerebrovascularis esemény, tranzienis ischaemiás attack (TIA), tremor, hypaesthesia gerincvelő-compressio, ájulás
	Nem gyakori	Agyi infarctus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Pitvarfibrillatio
	Nem gyakori	Myocardialis infarctus, myocardialis ischaemia
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Hypoxia, sípoló légzés, dyspnoe
	Nem gyakori	Bronchospasmus
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányás, hányinger
	Gyakori	Hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, hyperhidrosis, pruritus, urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia, myalgia
	Gyakori	Izomgörcsök*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Haematuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Hidegrázás, fáradékonyság, pyrexia, fájdalom, gyengeség
	Gyakori	Influenza-szerű betegség, kellemetlen érzés a mellkasban
	Nem gyakori	Az infúzió beadási helyén fellépő reakció
Sérülés, mérgezés és a	Nagyon gyakori	Citrát toxicitás*



<b>beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>		
--	--	--

\* Elsősorban a leukapheresissel kapcsolatos

### Válogatott mellékhatások leírása

#### Akut infúziós reakciók

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge csoport betegeinek 71,2%-ánál fordult elő akut infúziós reakció. A leggyakoribb reakciók ( $\geq 20\%$ ) a hidegrázás, a láz és a fáradékonyság voltak. Az akut infúziós reakciókról beszámoló betegek 95,1%-ánál az események enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak. A láz és a hidegrázás általában 2 napon belül megoldódott (az esetek 71,9, illetve 89,0%-ában).

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge csoportban súlyos (3-as súlyossági fokozatú – Grade 3), a betegek 3,5%-át érintő akut infúziós reakciókról számoltak be. A reakciók többek között a következők voltak: hidegrázás, láz, fáradékonyság, asthenia, dyspnoe, hypoxia, bronchospasmus, szédülés, fejfájás, hypertonia, izomfájdalom, hányinger és hányás. A súlyos reakciók előfordulása gyakoribb volt a második infúziót követően (2,1% az első infúzió utáni 0,8%-os gyakorisággal szemben), és gyakoriságuk 1,3%-ra csökkent a harmadik infúziót követően. A Provenge csoportban lévő néhány beteget (1,2%) az infúzió beadásától számított 1 napon belül kórházi kezelésben kellett részesíteni az akut infúziós reakciók kezelése érdekében. A Provenge csoport betegei között nem számoltak be 4-es vagy 5-ös súlyossági fokú (Grade 4 vagy 5) akut infúziós reakciókról.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge-kezelésben részesült betegek 23,8%-a igényelt opioidokat (egy adag petidint) az infúzió napján az infúziós reakciók kezelésére, míg a kontrollcsoportban ez az arány 2,4% volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A forgalombahozatalt követően súlyos akut infúziós reakciókról, például hypotoniáról és ájulásról számoltak be. Néhány ilyen eset kórházi kezelést igényelt.

A betegeket tájékoztatni kell a késői reakciók lehetőségéről, és fel kell hívni a figyelmüket arra, hogy amennyiben dyspnoét, bronchospasmust, szédülést, kiütést vagy lázat tapasztalnak, forduljanak orvosukhoz.

#### Fertőzés

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Provenge csoport alanyainak 27,5%-ánál, a kontrollcsoport alanyainak 27,7%-ánál fordult elő fertőzés. Súlyos fertőzés a Provenge csoport alanyainak 4,7%-ánál, a kontroll csoport alanyainak 4,0%-ánál fordult elő. A Provenge csoportban a leggyakrabban előforduló súlyos fertőzések a kanülszepszis (0,7%), a Staphylococcus bacteriaemia (0,7%), a szepszis (0,7%), a Staphylococcus szepszis (0,5%) és a pneumonia (0,5%) voltak.

A posztmarketing megfigyelés során a súlyos fertőzésekről szóló jelentések eszközzel kapcsolatos fertőzésekről, eszközzel kapcsolatos szepszisről, pneumoniáról, szepszisről, bacteriaemiáról és húgyúti fertőzésekről szóltak.

#### A leukapheresissel kapcsolatos mellékhatások

A Provenge minden adagja előtt el kell végezni a standard leukapheresist, körülbelül 3 nappal az infúzió beadása előtt. A leukapheresis alatt használt, javasolt antikoaguláns általában a citrát, ami hypocalcaemiát okozhat. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leukapheresist követő 1 napon belül a leggyakrabban előforduló mellékhatások a citrát toxicitás (14,6%), az orális paraesthesia (12,0%) és a paraesthesia (11,1%) voltak. Kontrollos klinikai vizsgálatokban a leukapheresist követő 1 napon belül előforduló további gyakori mellékhatások voltak a fáradékonyság (5,5%), az izomgörcs (4,0%), a hidegrázás (3,0), a szédülés (2,8%) és az anaemia (2,8%) voltak. Ezen kívül spontán posztmarketing jelentésekben beszámoltak a leukapheresissel időben összefüggő thrombocytopeniáról.

### Mellékhatások gyanújának jelentése

A gyógyszer engedélyezése után fontos a mellékhatások gyanújának bejelentése. Ez lehetővé teszi a gyógyszer előny/kockázat arányának folyamatos monitorozását. Az egészségügyi szakembereket megkéri, hogy az V. mellékletben felsorolt nemzeti jelentőrendszereken keresztül jelentsenek be minden mellékhatásra utaló gyanút.

## **4.9 Túlادagolás**

Mindegyik Provenge infúzió az egyetlen leukapheresis eljárás során levett anyagból előállítható maximális sejtszámot tartalmazza. A Provenge infúzióban található sejtek száma nem haladja meg a leukapheresissel kinyert sejtek számát. Nincsenek ismert túlادagolós esetek egyetlen Provenge infúzió, illetve teljes Provenge-kezelés alkalmazásával kapcsolatosan.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok, ATC kód: L03AX17.

#### Hatásmechanizmus

A Provenge egy autológ celluláris immunkezelés, amely a legtöbb prosztatacarcinomában kifejeződő prosztaticus savas foszfatáz (PAP –prostatic acid phosphatase) antigén elleni immunválasz kiváltására szolgál. A betegektől levett és PAP-GM-CSF-fel, egy granulocita-macrophag kolónia stimuláló faktorhoz (GM-CSF) kötött PAP tartalmú fúziós proteinnel tenyésztett perifériás mononuclearis sejtek. A PAP-GM-CSF-fel végzett *ex vivo* tenyésztés során az aktivált APC-k (antigénbemutató sejtek – antigen presenting cells) felveszik és feldolgozzák a rekombináns célantigéneket, és peptidekké alakítják, amelyeket azután bemutatnak a T-sejteknek. A készítmény jellemzése azt mutatja, hogy a kezelés során PAP és PAP-GM-CSF fúziós protein specifikus T-sejtek generálódnak, és a Provenge-kezelés után kimutathatók a betegek perifériás vérében.

#### Farmakodinámiás hatások

A gyártási tételek felszabadítása során a PAP-GM-CSF tenyésztést követő fokozott felszíni CD54 expresszió alapján minden készítmény APC-k aktivitását megvizsgálják. A CD54 egy adhéziós és kostimulátor molekula, amely elengedhetetlen az APC és a T-sejtek immunológiai szinapszisének kialakulásához. A Provenge-el, a metasztatizáló kasztráció rezisztens prostata carcinomás betegek körében végzett randomizált, kontrollós vizsgálatokban a CD54 upreguláció mértéke korrelált a teljes túléléssel (OS). A D9902B jelű (IMPACT) klinikai vizsgálatban az 512 randomizált beteg közül 237 esetben értékelték a célantigén elleni humorális vagy celluláris immunválaszok megjelenését a vizsgálat megkezdésekor, a 6., a 14. és a 26. héten. A követési időszak során a Provenge csoportban megfigyeltek mind a PAP-GM-CSF és a PAP antigénnel szembeni antitestválaszokat (IgM és IgG). Az utánkövetési időszak alatt a betegektől levett perifériás vérből nyert sejtekben T-sejt proliferációs és  $\gamma$ IFN ELISPOT válaszokat figyeltek meg a PAP-pal és a PAP-GM-CSF-fel szemben a Provenge csoportban, míg a kontrollcsoportban nem. A PAP-pal és a PAP-GM-CSF-fel szembeni sejtes és antitest válaszok és a javuló túlélés között a Provenge csoportban korreláció mutatkozott. A GM-CSF neutralizáló antitestválasz megjelenése átmeneti volt.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Provenge hatásosságát és biztonságosságát tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó metasztatizáló kasztráció rezisztens prostata carcinomás betegek körében három hasonló, 3-as fázisú, randomizált, kettős vak, kontrollált, multicentrikus vizsgálatban (D9902B (IMPACT), D9901 és D9902A) értékelték. A fenti vizsgálatokba bevont alanyoknál sikertelen volt a sebészi, illetve a gyógyszeres (pl. luteinizáló hormon releasing hormon [LHRH] agonistával vagy gonadotropin releasing hormon [GnRh] antagonistával végzett) kasztráció, és a betegség lágyrész- és/vagy csontáttéteket adott. A betegek nem igényeltek opioid analgetikumokat a fájdalom csillapítására, és a nagy részük korábban nem részesült kemoterápiában.

A randomizációt követően mindkét kezelési csoport betegeinél 3 leukapheresisből álló sorozatra került sor (körülbelül 2 hetente, tartomány: 1–15 hét). A leukapheresis eljárást körülbelül 3 nap múlva Provenge vagy kontroll infúzió beadása követte. A kontroll nem aktivált autológ perifériás vérből származó mononuklearis sejteket tartalmazott. A betegség progresszióját követően a betegeknél az orvos megítélése alapján más daganatellenes kezelést alkalmaztak. A kontroll csoportban lévő betegeknek lehetőségük nyílt arra, hogy bevonják őket egy nyílt vizsgálatba, melynek során megkapták a vizsgált autológ sejttérapiás készítményt, amelyet a kontroll készítmény elkészítésének idején fagyasztással tartósított sejtekből készítettek számukra.

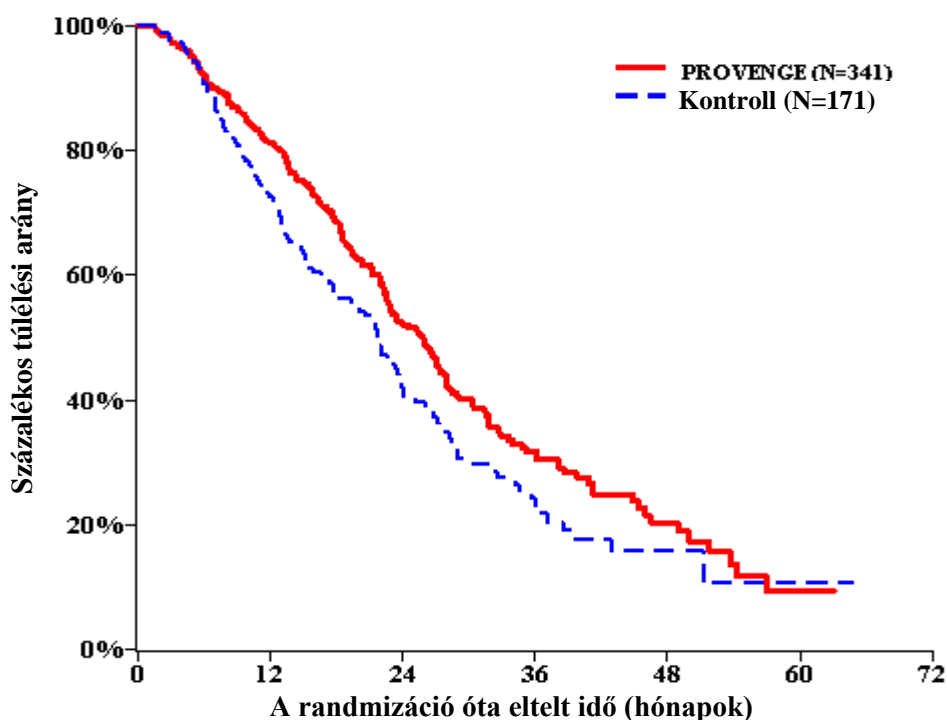
### IMPACT vizsgálat

Az IMPACT egy randomizált, kettős vak, kontrollós, multicentrikus, tünetmentes vagy minimális tünetekkel járó, metasztatizáló, kasztráció rezisztens prostata carcinomás betegek körében végzett vizsgálat. A vizsgálatba olyan lágyrész- és/vagy csontmetasztázist adó betegségben szenvedő betegeket vontak be, akiknél a szérumszintű prosztataspecifikus antigén (PSA) szintjének növekedése és/vagy a csont- vagy a lágyrész érintettség alapján bizonyítható volt a betegség előrehaladása a sebészi, illetve gyógyszeres kasztrációval egyidejűleg, valamint 0-s vagy 1-es ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performansz státusszal rendelkeztek. A kizárási kritériumok közé tartoztak a zsigeri (máj, tüdő vagy agyi) metasztázisok, a malignus pleurális effúziók vagy malignus ascites, a hosszú csontok patológiás törése vagy arra való hajlam (a röntgenfelvételen a corticalis erózió meghaladja az 50%-ot), gerincvelőkompresszió, mérsékelten súlyos–súlyos prostata carcinomával kapcsolatos fájdalom és annak narkotikumokkal történő kezelése, valamint a randomizációt megelőző 3 hónapon belül történt kemoterapiás kezelés. Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt. A másodlagos végpontok a betegség objektív progressziójáig eltelt idő, a klinikai progresszióig eltelt idő és a PSA szint megduplázódásának ideje (PSA doubling time – PSADT).

Összesen 512 beteget randomizáltak 2:1 arányban a Provenge (n = 341) és a kontroll (n = 171) csoportokba. A medián életkor 71 év volt, és a betegek 90%-a fehérbőrű volt, és várható élettartamuk legalább 6 hónap volt. A betegek 35%-ánál végeztek radikális prostatectomiát, 54% kapott helyi sugárkezelést és 82% részült kombinált androgén blokkoló kezelésben. A kiindulási tesztoszteronszint minden beteg esetében meghaladta az 50 ng/ml-t. A betegek 48%-a részesült biszfoszfonát kezelésben, és 18%-uk kapott korábban docetaxel tartalmú kemoterapiát. A betegek 82%-ának ECOG performansz státusza 0 volt, 75%-uk Gleason pontszáma legalább 7 volt; 44%-uknál állt fenn csont- vagy lágyrész érintettség; 48% esetében állt fenn csak csontérintettség; 7% esetében volt csak lágyrész érintettség és 43%-nál volt több, mint tíz csontmetasztázis.

A Provenge-kezelésben részesülő csoportban a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulása volt észlelhető, a halál kockázata 22,5%-kal csökkent a kontrollcsoportéhoz képest (lásd 2. táblázat és 1. ábra). A kontrollcsoport betegei közül 64% lépett be a nyílt vizsgálatba, amelynek során a kontrollkészítmények elkészítéséhez levett és lefagyasztott mintákból készült autológ sejtes immunkezelést kapták meg. A betegeket nem randomizálták egy következő autológ sejtes immunkezelésre.

1. ábra Kaplan-Meier teljes túlélés görbe, IMPACT vizsgálat



A retrospektív alcsoport elemzés eredményei arra utalnak, hogy a Provenge-kezelés hatékonyabb volt azon betegek körében, akiknek kiindulási PSA szintje  $< 22,1$  ng/ml volt [HR= 0,521 (95% KI: 0,309; 0,879)]. Közepes mértékű hatást figyeltek meg a 22,1–50,1 ng/ml közötti kiindulási PSA-val rendelkező betegek [relatív hazard [HR] = 0,685 (95% KI: 0,431; 1,088)] és az 50,1–134,1 ng/ml közötti kiindulási PSA-val rendelkező betegek [relatív hazard [HR] = 0,819 (95% KI: 0,532; 1,262)] körében. Kisebb mértékű terápiás hatást figyeltek meg a 134,1 ng/ml-t meghaladó kiindulási PSA értékkel rendelkező betegek körében [relatív hazard [HR] = 0,853 (95% KI: 0,554; 1,315)].

A betegség objektív progressziójáig eltelt idő, a klinikai progresszióig eltelt idő vagy a PSADT elemzésének eredményei nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

#### Alátámasztó vizsgálatok

A D9901 jelű vizsgálat randomizált, kettős vak, kontrollós, multicentrikus vizsgálat volt, amit metasztatizáló, kasztráció rezisztens prostata carcinomában szenvedő, daganatos fájdalommal nem szenvedő betegek körében végeztek. Az elsődleges végpont a progresszióig eltelt idő volt, ami nem volt statisztikailag szignifikáns. A teljes túlélés nem szerepelt a vizsgálat végpontjai között, azonban az eredményeken előre meghatározott elemzést végeztek. A Provenge-el kezelt betegek esetében a kontroll csoporthoz képest statisztikailag jelentős túlélési előnyöket figyeltek meg.

A harmadik, D9902A jelű vizsgálatot, amely hasonló elrendezésű volt, mint a D9901 jelű vizsgálat, a D9901 jelű vizsgálatban kapott progresszióig eltelt időre vonatkozó eredmények miatt a tervezett idő előtt befejezték. Az elsődleges végpont a betegség progressziójáig eltelt idő, a másodlagos végpont a teljes túlélés volt. Egyik végpontra vonatkozó eredmények sem voltak statisztikailag szignifikánsak.

#### A vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

A 2. táblázatban található az IMPACT, a D9901 és a D9902A jelű vizsgálat során megfigyelt teljes túlélésre vonatkozó eredmények.

**2. táblázat A teljes túlélésre vonatkozó eredmények összefoglalása (minden randomizált beteg)**

	IMPACT		D9901		D9902A	
	Provenge (N=341)	Kontroll (N=171)	Provenge (N=82)	Kontroll (N=45)	Provenge (N=65)	Kontroll (N=33)
Teljes túlélés Medián, hónapokban (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)
Relatív hazárd [HR] (95% KI)	0,775 <sup>a</sup> (0,614; 0,979)		0,586 <sup>b</sup> (0,388; 0,884)		0,786 <sup>b</sup> (0,484; 1,278)	
p-érték 36 hónapos túlélés (%)	0,032 <sup>a</sup> 32%	23%	0,010 <sup>c</sup> 34%	11%	0,331 <sup>c</sup> 32%	21%

<sup>a</sup>A relatív hazárdot és a p-értéket a PSA-ra (ln) és az LDH-ra (ln) módosított Cox modell alapján határozták meg, és a biszfoszfonát használat, a csontmetasztázisok száma és az elsődleges Gleason pontszám szerint rétegezték.

<sup>b</sup>Relatív hazárd nem módosított Cox modell alapján.

<sup>c</sup>lograng próba alapján számított p-érték.

Rövidítések: KI = konfidenciaintervallum.

### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Provenge vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől prostata carcinoma kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk)

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Provenge autológ sejtherápia. A Provenge természete miatt a hagyományos farmakokinetikai, abszorpciós, megoszlási, metabolikus és eliminációs vizsgálatok adatai a készítményre nem érvényesek.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos toxicitási, karcinogenitási, genotoxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Nátrium-laktát  
Kálium-klorid  
Kalcium-klorid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető egyéb gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

#### A szigetelt tartályban

18 óra.

#### A szigetelt tartályból történő kivételt követően

A gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolási idő és a körülmények nem haladhatják meg a 3 órát szobahőmérsékleten (25°C).

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Amíg beadja a gyógyszert, a megfelelő tárolási hőmérséklet (2°C–8°C) megőrzése érdekében a zsákot tárolja a szigetelt tartályban.

A tartály hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

250 ml diszperzió 3 mintaporttal (2 tűporttal és 1 zárt csővel ellátott porttal) rendelkező (lélegző polioleffin tri-laminált) zsákban.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Provenge kizárólag autológ használatra szolgál. Az infúzió beadása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e az infúziós zsákon és a végleges termékbeadhatósági értesítő nyomtatványon feltüntetett egyedi betegazonosító információknak.

A Provenge-et nem vizsgálták az átvehető fertőző ágensek szempontjából. A beteg leukapheresise során nyert anyagokat a tagállam előírásai szerint tesztelték az átvihető fertőző ágensek szempontjából. Mivel azonban ez egy autológ készítmény, egy pozitív teszt nem zárja ki a készítmény gyártását. Ezért a beteg leukapheresis során nyert anyagai és a Provenge magában hordozza a fertőző betegségek a készítményt kezelő egészségügyi szakemberekre való átvitelének kockázatát. Ennek megfelelően az egészségügyi szakembereknek a leukapheresis során nyert anyagok, illetve a Provenge kezelésekor be kell tartaniuk a megfelelő óvintézkedéseket (lásd 4.4 pont).

#### A kezelésre vonatkozó útmutatások

##### *A Provenge kezelése, illetve alkalmazása előtt*

- A Provenge-et közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az beadásra kerül. Az infúziós zsák egy szigetelt poliuretán tartályban és egy szállítódobozban található. A szigetelt tartály és a benne lévő zselé csomag a Provenge megfelelő szállítási és tárolási hőmérsékletének megőrzését hivatottak szolgálni az infúzió beadásáig. Tilos sugárzásnak alávetni.
- A külső szállítódobozt ki kell nyitni, hogy ellenőrizzék a terméket és a szigetelt tartály tetején lévő, betegazonosító címkéket. A szigetelt tartályt nem szabad kivenni a szállítódobozból, illetve a szigetelt tartály teteje nem nyitható ki, csak akkor, ha a beteg készen áll az infúzióra.

##### *Az infúzió előkészítése*

Az infúzió előkészítése során ügyeljen az aszeptikus bánásmódra.

##### Mit kell ellenőrizni az infúzió beadása előtt

- Ellenőrizni kell, hogy a beteg azonosítóját, a termék lejárat dátumát és idejét, valamint a beadhatósági státuszt (beadható az infúzió vagy nem) tartalmazó végleges termékbeadhatósági értesítőt megküldte-e a forgalombahozatali engedély jogosultja.

- Ellenőrizni kell, hogy a beteg adatai megegyeznek-e a Provenge zsákján és a végleges termékbeadhatósági értesítőn szereplő egyedi betegadatokkal.
- Ha a beteget előkészítették az infúzió beadásához, és megérkezett a JÓVÁHAGYOTT termékbeadhatósági értesítő, akkor a Provenge zsákot ki kell venni a szigetelt tartályból, és meg kell tekinteni, hogy nincs-e szivárgás, külső sérülés, nem tartalmaz-e idegen részecskét vagy csomókat/véralvadékat.
- A zsák tartalma enyhén zavaros, krémszínű vagy rózsaszín. Óvatosan keverje össze, reszuszpendálja a zsák tartalmát, és vizsgálja meg, hogy nincsenek-e benne csomók vagy véralvadék. A sejtes anyagok okozta kis csomókat óvatos manuális keveréssel fel kell oldani.
- Ha a Provenge zsákja szivárog, sérült vagy az óvatos manuális keverés után is megmaradtak a részecskék, illetve a csomók, akkor a készítményt **tilos felhasználni**.

#### *Beadás*

- Az infúzió beadását a végleges termékbeadási értesítőn és a zsák címkéjén feltüntetett szavatossági dátum és időpont lejárta előtt meg kell kezdeni. **Ne kezdje meg lejárt szavatosságú Provenge beadását!**
- Csak az egyik tűportot kell használni, és a kontamináció elkerülése érdekében csak a felhasználáskor szabad felnyitni.
- A Provenge-et körülbelül 60 perc alatt kell beadni egy vörösvértest-transzfúzióhoz használatos, nagy átmérőjű tű segítségével. Ezt a perifériás adagolórendszert gyakran használják a klinikai gyakorlatban vérkészítmények transzfúziójához. **Az infúzióhoz ne alkalmazzon sejtszűrőt.** Az infúziós zsák teljes tartalmát fel kell használni.
- Ha a Provenge infúziót meg kell szakítani, akkor az infúzió nem indítható újra, ha az infúziós zsákot több mint 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (25°C-on) tárolták.

#### *Az infúzió beadása után*

- Az infúzió beadása után az infúziós zsákon található betegazonosító címkét el kell távolítani, és be kell ragasztani a beteg dokumentációjába.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Dendreon UK Limited  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Nagy-Britannia

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/867/001

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Hollandia

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Hollandia

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő hat hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Provenge egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatási anyagok tartalmát és formátumát a nemzetileg illetékes hatósággal. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a nemzetileg illetékes hatósággal a Provenge alkalmazásával kapcsolatban történő, az aferezis centrumok ellenőrzése és az egészségügyi szakemberek oktatási kurzusai előtti minden követelményt.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden, a Provenge-et várhatóan felírni vagy használni fogó egészségügyi szakembert ellát a következő anyagokkal:

1. Alkalmazási előírás,
2. oktatási anyag az egészségügyi szakemberek számára,
3. Provenge kezelési ellenőrzőlista,
4. apheresis katéterkezelési lapok,
5. oktatási anyagok a betegek számára,
6. betegfigyelmeztető kártya, amelyen fel kell jegyezni a leukapheresis és az infúziók ütemezett dátumait.

Az egészségügyi szakemberek számára szóló oktatási anyagnak a következő, kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A nemzeti illetékes hatóságokkal egyeztetett oktatási anyag,
- a Provenge-dzsel kezelni kívánt betegek kiválasztása,
- a Provenge speciális kezelésére és beadására vonatkozó követelmények,
- az azonosításhoz szükséges követelmények sora,
- Az igény, hogy a betegek megkapják az oktatási anyagot, és magyarázatot kapjanak a betegfigyelmeztetési kártya használatáról,
- a metasztázist okozó, kasztráció rezisztens prosztatárákkal kezelt betegek EU-nyilvántartásának létezése, és az, hogy a betegeket hogyan lehet ide regisztrálni.

Ismertetendő oktatási anyagok a betegek és/vagy gondozók számára

- A leukapheresis eljárása,
- a Provenge-dzsel végzett kezelési eljárás.

- **Forgalomba hozatali követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
A kasztráció rezisztens prosztatárákkal kezelt betegek megfigyelés, EU-alapú nyilvántartásának létrehozása és őrzése az általános túlélés, a Provenge-kezelést követő ischaemiás stroke vagy szívinfarktus és az egyéb, azonosított és lehetséges kockázata (megfigyeléses vizsgálat, P13-1) kiértékelése vonatkozásában.	Az első kockázatkezelési tervvel benyújtott vizsgálati protokoll A végleges vizsgálati jelentés dátuma: 2018. december 31.
Adatok biztosítása a megfigyelés, USA-ból származó nyilvántartásból (PROCEED, P10-3 vizsgálat)	Időközi adatok küldése minden időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben Végleges vizsgálati jelentés időpontja: 2016. szeptember 30.
A P-11, véletlen beválogatásos, kettős-vak vizsgálat eredményeinek beküldése a Provenge versus placebo értékelésével kapcsolatban, nem	A végleges vizsgálati jelentés beküldésének ideje 2020. december 31.

<p>áttételes prosztatatarákos betegeknél, akiknél a radikális prostatectomia után a PSA-szint növekedése történt meg.</p>	
<p>P12-1 vizsgálat elvégzése a kasztráció rezisztens prosztatatarákkal kezelt betegek távoli metastasisainak pozitív képalkotó vizsgálataival kapcsolatos, prediktív jellemzőinek értékelésére. A vizsgálatnak meg kell adnia a kiindulási betegjellemzők összefoglalását, beleértve a PSA értékét és a PSA megkettőződési idejét, a betegek számát, akiknél metastasis fejlődött ki, a metastasisos betegség diagnosztizálását követő, kapott kezeléseket, és az ezen kezelések hatásossági paramétereit, beleértve a PSA progresszióját, a PSA-progressziómentes túlélést, az időtartamot a következő vonalbeli kezelésig és a teljes túlélést.</p>	<p>A vizsgálati protokoll elküldése az engedélyezéstől számított 1 hónapon belül  A vizsgálat kimenetelének évenkénti frissítése  A végleges vizsgálati jelentés beküldésének ideje 2019. december 31.</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **SZIGETELT POLIURETÁN TARTÁLY**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

PROVENGE  $50 \times 10^6$  CD54<sup>+</sup> sejt/250 ml diszperziós infúzió.

PAP-GM-CSF-fel aktivált autológ, perifériás vérből származó mononukleáris sejtek (Sipuleucel-T).

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy zsák autológ perifériás mononuclearis sejteket és minimum  $50 \times 10^6$ , PAP-GM-CSF-fel (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor – prosztata savas foszfátáz-granulocita macrophag kolónia stimuláló faktorról) aktivált autológ CD54<sup>+</sup> sejtet tartalmaz.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-klorid

Nátrium-laktát

Kálium-klorid

Kalcium-klorid

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Diszperziós injekció.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Óvatosan keverje össze, és reszuszpendálja a zsák tartalmát.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás infúziós alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Kizárólag autológ alkalmazásra.

Ne vegye le a szigetelt tartály fedelét és ne nyissa ki a szigetelt dobozt, amíg az alábbiakra nem került sor:

- Biztosították a végleges termékbeadhatósági nyomtatvány, amely igazolja, hogy a készítmény beadása JÓVÁHAGYOTT.
- A beteg megérkezett a helyszínre, és készen áll az infúziós kezelésre

Ne adja be az infúziót, ha lejárt, több, mint 3 órán keresztül volt szobahőmérsékleten (25°C-on) vagy az óvatos manuális összekeverés után részecskék/csomók láthatók benne.

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Lejárat dátuma (ÉÉ. hónap. NN.), időpontja {óó:pp}, időzóna

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A beadásig tárolja a zsákot a szigetelt tartályban a megfelelő tárolási hőmérséklet (2°C–8°C) megőrzése érdekében.

A tartály hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A készítmény megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dendreon UK Ltd.  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Nagy-Britannia

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/867/001

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Gy.sz.:/COI {tételszám/azonosítólánc – chain of identity}  
Keresztnév, második keresztnév kezdőbetűje, vezetéknev {beteg neve}  
Szül. dátum {beteg születési dátuma}

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**



## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### INFÚZIÓS ZSÁK

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

PROVENGE  $50 \times 10^6$  CD54<sup>+</sup> sejt/250 ml idiszperziós nfúzió.

PAP-GM-CSF-fel aktivált autológ, perifériás vérből származó mononukleáris sejtek (Sipuleucel-T).

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy zsák autológ perifériás mononuclearis sejteket és minimum  $50 \times 10^6$ , PAP-GM-CSF-fel (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor – prosztata savas foszfátáz-granulocita macrophag kolónia stimuláló faktoral) aktivált autológ CD54<sup>+</sup> sejtet tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid

Nátrium-laktát

Kálium-klorid

Kalcium-klorid

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Óvatosan keverje össze, és reszuszpendálja a zsák tartalmát.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás infúziós alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

Ne adja be az infúziót, ha lejárt, több, mint 3 órán keresztül volt szobahőmérsékleten (25°C-on) vagy az óvatos manuális összekeverés után részecskék/csomók láthatók benne.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Szavatosság dátuma (ÉÉÉÉ HH NN), időpontja {óó:pp}, időzóna

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A beadásig tárolja a zsákokat a szigetelt tartályban a megfelelő tárolási hőmérséklet (2°C–8°C) megőrzése érdekében.

A tartály hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A készítmény megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Dendreon UK Ltd.  
41 Chalton Street  
London, NW1 1JD  
Nagy-Britannia

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Tétel/COI {tételszám/azonosítólánc – chain of identity,}  
Keresztnév, második keresztnév kezdőbetűje, vezetéknev {beteg neve}  
Szül. dátum {beteg születési dátuma}

## **14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Provenge 50 x 10<sup>6</sup> CD54<sup>+</sup> sejt/250 ml diszperziós infúzió

Autológ perifériás vérből származó PAP-GM-CSF-fel (Sipuleucel-T) aktivált mononukleáris sejtek

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdik alkalmazni Önnél ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd .4 pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Provenge, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Provenge alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Provenge-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Provenge-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Provenge, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Provenge.gyógyszer prosztatatarákja kezelésére szolgál. A gyógyszer az Ön véréből nyert immunsejtekből (szervezetének természetes védekezőrendszerének részei) áll (ezeket a sejteket autológ immunsejteknek is nevezik). Ezeket az immunsejteket egy adott gyártóhelyen összekeverik egy ellenanyaggal (egy fehérjével, amely képes serkenteni immunrendszerét). A Provenge vénásan, (cseppinfúzióban) beadva úgy hat, hogy megtaníttja immunsejtjeit a prosztatataráksejtek felismerésére és megtámadására.

A Provenge a prosztatán túlterjedő – de nem a májba, a tüdőbe vagy az agyba terjedő – és a férfi nemi hormon, a tesztoszteron szintjét csökkentő gyógyszerekre már nem reagáló prosztatatarák kezelésére szolgál olyan betegeknél, akiknél nem végezhető kemoterápiás kezelés.

#### 2. Tudnivalók a Provenge alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Provenge-et

ha allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagokra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll, mivel az infúzió alatt és azt követően szoros megfigyelés alatt kell Önt tartani:

- Az egész szervezetet érintő fertőzés (pl. magas lázzal, emelkedett pulzus- vagy légzésszámmal járó szepszis)

- A kórtörténetben szereplő szélütés
- Olyan szívbetegség, például érelzáródás, amely szívrohamhoz vezethet
- Az Ön immunrendszere legyengült (immunrendszerének védekezőképessége a fertőzésekkel szemben csökkent) vagy bármilyen immunszuppresszív gyógyszert szed (például a szervkilökődés kezelésére vagy megelőzésére alkalmazott gyógyszerek és a reumás ízületi gyulladás, a szklerózis multiplex, a Crohn-betegség vagy a fekélyes vastagbélgyulladás (kólitisz ulceróza) kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek).
- Alacsony nátrium-/káliumtartalmú diétát tart vagy csökkent a veseműködése.

Orvosa dönthet úgy, hogy a Provenge nem alkalmas az Ön számára, a fenti állapotok közül egy vagy több fennállása miatt.

Az **infúzió első napján** a Provenge többek között az alábbi infúzióval kapcsolatos reakciókat okozhatja:

- láz, hidegrázás, légzésszavarok
- hányinger és hányás
- fáradtság
- felgyorsult szívverés, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, ájulás.

E reakciók csökkentése érdekében kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Provenge-kezelés előtt körülbelül 30 perccel vegyen be paracetamolt és egy antihisztamin típusú gyógyszert.

Ha az infúzió beadása **során súlyos reakciók** lépnek fel, akkor kezelőorvosa lelassíthatja az infúzió sebességét vagy leállíthatja azt. Szükség esetén további gyógyszereket is kaphat. Szóljon az orvosnak vagy a szakszemélyzetnek, ha az infúzió beadása során nem érzi jól magát.

A Provenge-et az Ön saját vérének felhasználásával, kifejezetten az Ön számára gyártják, és senki más nem használhatja fel.

A Provenge-et a használat előtt számos vizsgálatnak vetik alá, a sterilitás igazolása céljából. Mivel a gyártás után röviddel megkapja az infúziót, ezért a Provenge végleges sterilitási eredményei nem mindig állnak rendelkezésre akkor, amikor Ön megkapja a Provenge infúziót. Ha a végleges eredmények azt mutatják, hogy az Ön gyógyszere nem volt steril, akkor értesítik kezelőorvosát, aki gondosan figyelni fog Önnél minden, fertőzés okozta tünetet, illetve megfelelő kezelést fog biztosítani az Ön számára.

### **Mikor nem adható be a Provenge**

Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy Ön nem kapja meg a tervezett Provenge infúziót. Erre számos ok miatt sor kerülhet, például az alábbiak miatt:

- a Provenge előállításához szükséges vérésejt levételének időpontjában felmerülő probléma.
- nem áll rendelkezésre elegendő megfelelő típusú sejt a gyógyszer gyártásához.
- a készítmény szennyeződése.
- a Provenge késedelmes szállítása a kórházba, ahol beadják Önnek az infúziót.
- a készítmény sérülten érkezik a kórházba, például a zsákja szivárog vagy a sejtek oldhatatlan csomókat képeznek.

Ilyen esetekben, ha a kezelőorvos úgy dönt, hogy a kezelési ciklust folytatni kell, akkor ismét elvégeztet egy másik sejtgyűjtő eljárást (leukaferézist), és megismételteti a gyártási folyamatot (a leukaferézisre vonatkozó információkat lásd a 3. pontban). Klinikai vizsgálatokban a betegek körülbelül negyedénél volt szükség a 3 Provenge infúzióhoz 3-nál több leukaferézis eljárásra.

### **Gyermekek és serdülők**

A Provenge kizárólag felnőtt férfiak esetén alkalmazható. Nem adható gyermekeknek, illetve 18 év alatti serdülőknek.

### **Egyéb gyógyszerek és a Provenge**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható készítményekre és a gyógynövénykészítményekre is vonatkozik.

A Provenge az Ön immunrendszerének stimulálására szolgál, ezért lehetséges, hogy a Provenge-kezelés nem megfelelő az Ön számára, ha jelenleg más olyan kezelésben részesül, amely befolyásolhatja az immunrendszer Provenge-kezelésre adott választát. Ilyenek lehetnek a szervkilökődés kezelésére, illetve megelőzésére alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek, és a reumás ízületi gyulladás, a szklerózis multiplex, a Crohn-betegség és a fekélyes vastagbélgyulladás (kólitisz ulceróza) kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek is.

Ha a Provenge-kezelés időtartama alatt oltásra van szüksége, először kérje ki orvosa véleményét.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

A Provenge kizárólag férfiak kezelésére szolgál. A Provenge férfi termékenységre gyakorolt hatásai jelenleg nem ismertek.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Provenge infúzió beadása után fáradékonyság, ájulás, szédülés, fejfájás vagy hidegrázás jelentkezhet. Amennyiben ilyet észlel, ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, amíg nem lesz jobban.

### **A Provenge nátriumot és káliumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer az alábbiakat tartalmazza:

- körülbelül 800 mg nátriumot infúzióként. Ezt figyelembe kell venni, ha Ön szívbeteg vagy nátriumszegény diétát tart.
- körülbelül 45 mg káliumot infúzióként. Ezt figyelembe kell venni csökkent vesefunkció, illetve alacsony káliumtartalmú diéta esetén.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Provenge-et?**

A Provenge infúziót csak olyan orvos vagy szakember adhatja be, aki jártas a készítmény felhasználásában. A Provenge kezelésével és alkalmazásával kapcsolatos orvosoknak vagy szakembereknek szóló gyakorlati információk a betegtájékoztató végén találhatóak.

Mivel a Provenge az Ön saját vérsejtjeiből készül, ezért minden tervezett infúzió előtt körülbelül 3 nappal le fogják venni Öntől a sejteket. Ez az eljárás 3–4 órát vesz igénybe (lásd alább a „Lépések a Provenge-kezelés előtt” című részt). A vért a levétel előtt meg fogják vizsgálni (lásd alább a „Vérvizsgálatok” című részt).

### **Lépések a Provenge-kezelés előtt**

1. A Provenge-kezelés első lépése az Ön vérsejtjeinek levétele, amelyekből előállítják az Ön saját Provenge infúzióját. Ez magában foglalja a **leukaferezisnek** nevezett eljárást, amelynek során kivonják vérből a fehérvérsejteket, általában egy kari vénán keresztül. Az egyik karjából levett vérből egy készülék kivonja a fehérvérsejteket, és a maradék vért általában a másik karon keresztül visszajuttatja a szervezetébe. Ez az eljárás általában 3–4 órát vesz igénybe. Erre az eljárásra legalább 3 alkalommal kerül majd sor körülbelül 3 nappal az egyes Provenge infúziós kezeléseket előtt.
2. A második lépésben a levett sejteket elküldik egy speciális központba, ahol azokat az infúzió előállításához összekeverik egy ellenanyaggal.

### **Vérvizsgálatok**

A vérvétel napján vagy az azt megelőző napon vérmintát vesznek Öntől, amelyen teljes vérkép vizsgálatot fognak végezni. Ezzel a vizsgálattal meggyőződnek arról, hogy Önnek elegendő sejtje van-e a leukaferezis biztonságos elvégzéséhez. Ezen kívül a vérét bizonyos vírusok szempontjából is

megvizsgálják (például HIV 1, HIV 2, hepatitisz B és hepatitisz C). Ez a vizsgálat törvényi előírás, és annak biztosítására szolgál, hogy az Ön vérésejtjeit biztonságosan kezelhessék az Ön kezelését végző egészségügyi dolgozók. Lehetséges, hogy az Ön országában vagy az intézményben szokásos gyakorlat alapján a kezelés folyamán további teljes vérkép vizsgálatokat fognak végezni Önnél. Ha további információt szeretne a vérvizsgálatokkal kapcsolatban, akkor kérjük, kérdezze meg orvosát vagy a szakszemélyzetet.

#### **A Provenge beadásának módja és a kezelés időtartama**

A Provenge-el kapcsolatos lehetséges reakciók csökkentése érdekében orvosa javasolhatja, hogy az infúzió előtt körülbelül 30 perccel vegyen be paracetamolt és egy antihisztamin típusú gyógyszert.

A Provenge-et egy vénán keresztül (intravénásan) cseppinfúzióban fogja megkapni.

Összesen 3 Provenge infúziót fog kapni, körülbelül 2 hetes időközönként.

Az első Provenge infúziót a sejtlevétel után körülbelül 3 nappal fogja megkapni, és az infúzió beadása körülbelül 1 órát tart majd (lásd még a 2., „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot). Az infúzió időtartama alatt és azt követően meg fogják figyelni az állapotát. Ha a Provenge infúzió beadását bármilyen okból fel kell függeszteni, akkor orvosa nem kezdheti újra az infúzió beadását, ha a készítményt több mint 3 órán keresztül szobahőmérsékleten tárolták.

Ha az infúziót beadták, akkor Önt legalább 30–60 percen keresztül megfigyelés alatt fogják tartani, majd azt követően hazamehet.

A kezelés miatt összesen 6 alkalommal kell ellátogatnia a sejtlevételi helyre és/vagy a kórházba. Lehetséges, hogy egy vagy több további vizitre lesz szükség, azért, hogy a leukaferézis előtt elvégezhesék a vérvizsgálatokat (az Önt kezelő kórház szokásos gyakorlata szerint), de lehetséges, hogy a vérvizsgálatokat a leukaferézis viziten végzik el:

1. vizit – Sejtlevétel (leukaferézis)
2. vizit – Provenge infúzió
3. vizit – Sejtlevétel (leukaferézis)
4. vizit – Provenge infúzió
5. vizit – Sejtlevétel (leukaferézis)
6. vizit – Provenge infúzió

Orvosától kap majd egy tájékoztatót a tervezett sejtlevételi és infúziós vizitekről. Ezt az orvosi figyelmeztető kártya mellé kell tennie, amit mindegyik vizitre magával kell hoznia.

#### **Kihagyott kezelés**

Nagyon fontos, hogy minden vizitre pontosan érkezzen. Ha lekésik vagy kihagy egy vizitet, és nem tudják beadni Önnel a Provenge infúziót, akkor az már a továbbiakban nem lesz felhasználható. Az orvos új időpontot fog megbeszélni Önnel az ismételt sejtlevételhez és infúzióhoz.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet.

#### **4. A Provenge lehetséges mellékhatásai**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A legsúlyosabb mellékhatások leírása alább található:

##### **Az infúzióval kapcsolatos mellékhatások**

Az infúzió beadása során vagy azt követően 24 órán belül nagyon gyakran kialakulhat hidegrázás, láz, fáradékonyság, gyengeségérzés, fejfájás, hányinger, hányás, izomfájdalom és szédülés. Gyakori



tünetek: ájulás, a bőr, az ajkak és/vagy a körömágy kékes elszíneződése a vér alacsony oxigénszintje miatt, sípoló légzés, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás és nehézlégzés.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a szakszemélyzetet, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, mivel lehetséges, hogy az infúziót le kell lassítani, vagy le kell állítani: Szükség esetén további gyógyszereket is kaphat.

Ha az infúzió alkalmazása után **több nappal** az alábbi mellékhatásokat tapasztalja, akkor **haladéktalanul keressen fel egy orvost:**

- légszomj, sípoló légzés, szédülés, kiütés vagy láz.

### **Fertőzés**

Tájékoztassa orvosát, ha a Provence-kezelés után bármilyen fertőzésre utaló tünetet, például lázat vagy 38°C fölötti testhőmérsékletet, hidegrázást, felgyorsult szívverést, felgyorsult légzést, felálláskor jelentkező szédülést, zavartságot, hányingert vagy hányást tapasztal.

### **Stroke (Szélütés)**

**Azonnal keressen fel egy orvost**, ha egyik szemén hirtelen kialakuló látásvesztést, beszédzavart, a test egyik oldalán zsibbadást és/vagy gyengeséget tapasztal, mert ezek a szélütés tünetei lehetnek.

### **Szívroham**

**Azonnal keressen fel egy orvost**, ha mellkasi fájdalmat vagy a bal karjában fájdalmat és/vagy légszomjat tapasztal, mert ezek szívroham tünetei lehetnek.

A Provence-el kapcsolatos egyéb mellékhatások többek között:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek):**

- fájdalom,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- bizsergés, zsibbadás vagy kóros érzékelés (parestézia) az ajkak körül, a szájban vagy a karokban és/vagy lábokban a leukaferézis eljárás alatt
- izomgörcsök, mellkasi fájdalom és alacsony vérnyomás a leukaferézis alatt (amit egy véralvadásgátló gyógyszer (citrát) okoz)
- vérszegénység (a vörösvértestek számának csökkenése) a leukaferézis eljárás miatt

### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- influenza-szerű megbetegedés,
- hasi fájdalom,
- remegés,
- kiütés – beleértve a fokozottan viszkető kiütést (urtikária) – vagy viszketés,
- túlzott verejtékezés,
- baktériumok a vérben (bakteriémia),
- csökkent tapintásérzés vagy érzékelés (hipesztézia),
- a gerincoszlop egyik csontjának összeroppanása (gerincvelő összenyomódása)
- szabálytalan vagy gyors szívverés
- szélütés (stroke)
- szélütés (stroke) átmeneti tünetei
- vér a vizeletben
- mellkasi kellemetlenségérzés
- a leukaferézis eljárás miatt a vérlemezkek számának csökkenése

### **Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):**

- súlyos, fertőzés a vérben (szepszis)
- súlyos, fertőzés a vérben, szennyezett katéter miatt (kanül szepszis)
- fertőzés a szennyezett katéter miatt (katéterrel kapcsolatos fertőzés)
- bőrfertőzés a cseppinfúzió beadásának helyén,
- szívroham,

- szívroham tünetei,
- az eozinofiloknak nevezett fehérvérsejtek számának emelkedése
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók (a túr beszúrásának helyén fellépő bőrreakció)

### **A mellékhatások jelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Az **V. mellékletben felsorolt nemzeti jelentőrendszereken keresztül** Ön közvetlenül is bejelenthet bármilyen mellékhatást. A mellékhatások jelentésével Ön hozzájárul a gyógyszerre vonatkozó biztonsági információk gyűjtéséhez.

## **5. Hogyan kell a Provenge-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ne használja fel a gyógyszert a szigetelt tartályon és az infúziós zsákon feltüntetett lejárati idő után.

A beadásig tárolja a zsákot a szigetelt tartályban a megfelelő tárolási hőmérséklet ( $2^{\circ}\text{C}$ – $8^{\circ}\text{C}$ ) megőrzése érdekében. A tartály hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

Ha a Provenge-et kivették a szigetelt tartályból, azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a szobahőmérsékleten ( $25^{\circ}\text{C}$ -on) történő tárolási idő és környezet nem haladhatja meg a 3 órát.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Mivel ezt a gyógyszert egy képzett orvos vagy szakember adja be, ők felelősek a készítmény megfelelő hulladékártalmatlanításáért. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Provenge**

A **hatóanyag** perifériás vérből származó autológ mononukleáris sejteket tartalmaz, amelyben minimum  $50 \times 10^6$ , PAP-GM-CSF-fel (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor-prosztata savas foszfátáz-granulocita makofág kolónia stimuláló faktorról) aktivált autológ  $\text{CD}54^{+}$  sejt található.

**Egyéb összetevők** a nátrium-klorid, a nátrium-laktát, a kálium-klorid és a kalcium-klorid.

### **Milyen a Provenge külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Provenge egy enyhén zavaros, krémszínű vagy rózsaszínű diszperzió, 3 darab mintaporttal ellátott műanyag zsákban.

Egy Provenge zsák egy személyre szóló infúziós kezelésre való, és a tartályt csak akkor szabad kinyitni, ha Ön készen áll a kezelés megkezdésére. Kezelőorvosa vagy a szakember ellenőrizni fogja, hogy az Ön személyes adatai (neve és születési dátuma) megegyeznek-e a Provenge tartályon látható adatokkal.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Dendreon UK Limited  
 41 Chalton Street  
 London, NW1 1JD  
 Nagy-Britannia  
 Tel: (0)20 7554 2222  
 Fax: (0)20 7554 2201

## **Gyártó**

PharmaCell  
Oxfordlaan 70  
NL-6229 EV, Maastricht  
Hollandia

## **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

## **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

---

## **Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:**

### **Orvosoknak és más egészségügyi szakembereknek szóló gyakorlati információk a Provenge diszperziós injekció kezeléséről és alkalmazásáról**

A Provenge kizárólag a prostata carcinoma kezelésében jártas orvos felügyelete mellett, olyan környezetben alkalmazható, ahol rendelkezésre áll újraélesztő felszerelés.

Fontos, hogy a Provenge beadása előtt elolvassa a tájékoztató teljes szövegét.

### **A kezelés adagolása és ciklusai:**

Egy zsák perifériás vérből származó autológ mononukleáris sejteket tartalmaz, amelyben minimum  $50 \times 10^6$ , PAP-GM-CSF-fel (prostatic acid phosphatase-granulocyte macrophage-colony stimulating factor-prostata savas foszfatáz-granulocita macrophag kolónia stimuláló faktorról) aktivált autológ  $CD54^+$  sejt található.

A javasolt kezelés 3 adag, körülbelül 2 hetenként beadva. Az egyes Provenge adagok alkalmazása előtt az infúzió tervezett dátuma előtt körülbelül 3 nappal standard leukapheresis végeznek. Az első leukapheresis előtt egy teljes vérkép vizsgálatot kell végezni. Lehetséges, hogy további teljes vérkép vizsgálatokat is végeznek a helyi előírásoknak megfelelően.

### **A kezelésre vonatkozó útmutatások**

#### *A Provenge kezelése, illetve alkalmazása előtt*

- A Provenge-et közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az beadásra kerül. Az infúziós zsák egy szigetelt poliuretán tartályban és egy szállítódobozban található. A szigetelt tartály és a benne lévő zselé csomag a Provenge megfelelő szállítási és tárolási hőmérsékletének megőrzését hivatottak szolgálni az infúzió beadásáig Tilos sugárzásnak alávetni.
- A külső szállítódobozt ki kell nyitni, hogy ellenőrizzék a terméket és a szigetelt tartály tetején lévő, betegazonosító címkéket. A szigetelt tartályt nem szabad kivenni a szállítódobozból, illetve a szigetelt tartály teteje nem nyitható ki, csak akkor, ha a beteg készen áll az infúzióra.
- A Provenge az adott beteg véréből készült, és azt nem vizsgálják meg az átvihető fertőző ágensek szempontjából. A beteg leukapheresise során nyert anyagokat a helyi előírások szerint tesztelték az átvihető fertőző ágensek szempontjából. Mivel azonban a Provenge

autológ készítmény, egy pozitív teszt nem zárja ki a készítmény legyártását. Ezért a Provence esetében fennállhat a fertőző vírusok (HIV 1 és 2, hepatitis B és C) a terméket kezelő egészségügyi szakemberekre történő átvitelének kockázata. Ennek megfelelően az egészségügyi szakembereknek a leukapheresis során nyert anyagok, illetve a Provence kezelésekor be kell tartaniuk a megfelelő óvintézkedéseket.

#### *Az infúzió előkészítése*

- Az infúzió előkészítése során ügyeljen az aszeptikus kezelésre.

#### *Mit kell ellenőrizni az infúzió beadása előtt*

- Ellenőrizni kell, hogy a beteg azonosítóját, a termék lejárat dátumát és idejét, valamint a beadhatósági státuszt (beadható az infúzió vagy nem) tartalmazó végleges termékbeadhatósági értesítőt megküldte-e a forgalomba-hozatali engedély jogosultja.
- Ellenőrizni kell, hogy a beteg adatai megegyeznek-e a Provence zsákján és a végleges termékbeadhatósági értesítőn szereplő egyedi betegadatokkal.
- Ha a beteget előkészítették az infúzió beadásához, és megérkezett a JÓVÁHAGYOTT termékbeadhatósági értesítő, akkor a Provence zsákot ki kell venni a szigetelt tartályból, és meg kell tekinteni, hogy nincs-e szivárgás, külső sérülés, nem tartalmaz-e idegen részecskét vagy csomókat/véralvadékat.
- A zsák tartalma enyhén zavaros, krémszínű vagy rózsaszín. Óvatosan keverje össze, illetve reszuszpendálja a zsák tartalmát, és vizsgálja meg, hogy nincsenek-e benne csomók vagy véralvadék. A sejtes anyagok okozta kis csomókat óvatos manuális keveréssel fel kell oldani.
- Ha a Provence zsákja szivárog, sérült vagy az óvatos manuális keverés után is megmaradtak a részecskék, illetve a csomók, akkor a készítményt **tilos felhasználni**.

#### *Beadás*

- Az infúzió beadását a végleges termékbeadási értesítőn és a zsák címkéjén feltüntetett szavatossági dátum és időpont lejártá előtt meg kell kezdeni. **Ne kezdje meg lejárt szavatosságú Provence beadását.**
- Csak az egyik tűportot kell használni, és a kontamináció elkerülése érdekében csak a felhasználáskor szabad felnyitni.
- A Provence-et körülbelül 60 perc alatt kell beadni egy vörösvértest-transzfúzióhoz használatos nagy átmérőjű tű segítségével. Ezt a perifériás adagolórendszert gyakran használják a klinikai gyakorlatban vérkészítmények transzfúziójához. **Az infúzióhoz ne alkalmazzon sejtszűrőt.** Az infúziós zsák teljes tartalmát fel kell használni.
- Ha a Provence infúziót meg kell szakítani, akkor az infúzió nem indítható újra, ha az infúziós zsákot több mint 3 órán keresztül szobahőmérsékleten (25°C-on) tárolták.

#### *Az infúzió beadása után*

- Az infúzió beadása után az infúziós zsákon található betegazonosító címkét el kell távolítani, és be kell ragasztani a beteg leletei közé.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

#### **FONTOS – Ne adja be a Provence-et, ha**

- nem kapta meg a végleges termékbeadhatósági értesítő nyomtatványt.
- a végleges termékbeadhatósági értesítő nyomtatványon ELUTASÍTVÁ minősítés szerepel.
- ha termék lejárat dátuma és időpontja már elmúlt.
- az infúziós zsákon szereplő fontos egyedi betegadatok nem felelnek meg az érkező beteg adatainak.
- a termék integritása valamilyen módon megsérült (az infúziós zsák sérült, szivárog vagy óvatos manuális keverés után részecskék/csomók maradnak benne).

**Felhasználhatósági időtartam és különleges tárolási előírások**

A Provenge felhasználhatósági időtartama 18 óra a szigetelt tartályban, amiben a készítményt az infúziót beadó intézménybe szállítják. A beadásig zsákot tárolja a szigetelt tartályban a megfelelő tárolási hőmérséklet (2°C–8°C) megőrzése érdekében. A tartály hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

A szigetelt tartályból történő kivétel után a Provenge-et azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a tárolási idő és a körülmények nem haladhatják meg a 3 órát szobahőmérsékleten (25°C).

**Megsemmisítés**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.