

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 0,5 mL de solution contient 0,5 mg d'histamine dichlorhydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse transparente et incolore.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Le traitement d'entretien par Ceplene est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) en première rémission, traités simultanément par l'interleukine-2 (IL-2). L'efficacité de Ceplene n'a pas été totalement démontrée chez les patients âgés de plus de 60 ans.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement d'entretien par Ceplene doit être administré à la fin du traitement de consolidation chez les patients traités simultanément par l'IL-2, sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la leucémie myéloïde aiguë.

#### Posologie

Pour les instructions de dosage pour Ceplene en association avec l'IL-2, voir la posologie ci-dessous.

#### Interleukine-2 (IL-2)

L'IL-2 est administrée deux fois par jour par injection sous-cutanée 1 à 3 minutes avant l'administration de Ceplene; chaque dose d'IL-2 est de 16 400 UI/kg (1 µg/kg).

L'interleukine-2 (IL-2) est disponible à la commercialisation sous la forme d'un recombinant IL-2 ; l'aldesleukine. La dispensation et les instructions de conservation décrites ci-dessous sont spécifiques à l'aldesleukine.

#### *Instructions pour la dispensation d'IL-2 (aldesleukine)*

L'IL-2 (aldesleukine) doit être reconstituée, diluée et dispensée de façon aseptique dans des seringues à tuberculine en polypropylène fermées avec un capuchon par la pharmacie selon le poids de chaque patient (voir le schéma d'administration de l'aldesleukine ci-dessous) à la dose recommandée de 16 400 UI/kg (1 µg/kg). Les seringues à tuberculine pré-remplies avec capuchon peuvent être

délivrées aux patients au maximum pour deux semaines en cas d'administration à domicile, avec comme instructions de conserver les seringues au réfrigérateur à 2° C - 8° C avant administration.

Des études ont démontré la stabilité et la stérilité chimiques de l'aldesleukine diluée (délivrée dans des seringues à tuberculine en polypropylène fermées avec un capuchon) jusqu'à trois semaines une fois préparée dans un environnement aseptique contrôlé et conservée au réfrigérateur à 2° C - 8° C.

NOTE : La dispensation d'aldesleukine doit être effectuée sous des conditions aseptiques contrôlées.

*Dispensation d'IL-2 diluée (aldesleukine) à chaque patient*

L'IL-2 diluée (aldesleukine) est prélevée de façon aseptique dans des seringues à tuberculine en polypropylène stériles et refermées avec un capuchon pour chaque patient à une dose de 1 µg/kg, avec un volume standard minimum de 0,25 ml (correspondant à une dose de 50 µg) et maximal de 0,5 ml (correspondant à une dose de 100 µg). Les volumes de dosage selon le poids du patient sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. Ce tableau montre également le volume requis si une réduction de dose de 20 % est prescrite.

**Tableau 1 : Schéma d'administration d'IL-2 (aldesleukine)**

Poids du patient (kg)	Posologie standard (µg)	Volume d'injection* (mL)	Réduction de dose de 20 % Volume d'injection (mL)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 à ≤60	60	0,30	0,25
>60 à ≤70	70	0,35	0,30
>70 à ≤80	80	0,40	0,30
>80 à ≤90	90	0,45	0,35
>90 à ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

\* Volume d'injection arrondi à 0,05 mL près

\*\* Les volumes d'injection selon des réductions de 20 % sont arrondis de façon à ce que les réductions de dose réelles varient de 15%-25%

Ceplene

0,5 mL de solution suffit pour une seule dose (voir rubrique 6.6).

Ceplene est administré 1 à 3 minutes après chaque injection d'IL-2. Chaque dose de 0,5 mL de Ceplene est injectée lentement, en 5 à 15 minutes.

*Cycles de traitement*

Ceplene et l'IL-2 sont administrés en 10 cycles de traitement: chaque cycle consiste en une période de traitement de 21 jours (3 semaines), suivie d'une période de trois ou six semaines sans traitement.

Pour les cycles 1 à 3, chaque cycle comprend 3 semaines de traitement suivies de trois semaines sans traitement. Pour les cycles 4 à 10, chaque cycle comprend 3 semaines de traitement suivies de six semaines sans traitement.

La posologie recommandée est présentée dans les tableaux 2 et 3.

**Tableau 2:** Pour les cycles de traitement 1 à 3 par Ceplene et l'IL-2

Semaine numéro* (s.):			Traitement*
Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	
s.1 à s.3 (jours 1-21)	s.7 à s.9 (jours 1-21)	s.13 à s.15 (jours 1-21)	IL-2 16 400 UI/kg suivies de 0,5 mL de Ceplene. Deux fois par jour.
s.4 à s.6	s.10 à s.12	s.16 à s.18	Période sans traitement (3 semaines)

\*Voir modification des doses pour les dispositions de modification de la dose et du rythme d'administration

**Tableau 3:** Pour les cycles de traitement 4 à 10 par Ceplene et l'IL-2, posologie identique à celle du Tableau 2 ci-dessus, sauf en ce qui concerne le nombre de cycles et la durée des périodes de repos

Semaine numéro* (s.):							Traitement*
Cycles							
4	5	6	7	8	9	10	
s.19 à s.21	s.28 à s.30	s.37 à s.39	s.46 à s.48	s.55- à s.57	s.64 à s.66	s.73 à s.75	IL-2 16 400 UI/kg suivies de 0,5 mL de Ceplene. Deux fois par jour.
s.22 à s.27	s.31 à s.36	s.40 à s.45	s.49 à s.54	s.58 à s.63	s.67 à s.72	s.76 à s.81	Période sans traitement (6 semaines)

\*Voir modification des doses pour les dispositions de modification de la dose et du rythme d'administration

### Modification des doses

Les patients doivent être surveillés pour détecter les événements indésirables attendus clinique et biologique associées à ce traitement. Les doses de Ceplene et d'IL-2 doivent être modifiées si nécessaire, en fonction de la tolérance individuelle du traitement chez les patients. Il est recommandé de surveiller la nécessité de modifier les doses rapidement après le début du traitement. Les réductions des doses peuvent être temporaires ou permanentes.

Si des toxicités liées à Ceplene se manifestent (telles que hypotension, céphalées), la durée de l'injection peut être prolongée de 5 minutes jusqu'à une durée maximale de 15 minutes.

#### *Chez les patients présentant un épisode de toxicité de grade 1*

Pas de recommandations de modification des doses, sauf en cas de toxicité neurologique de grade 1 et de dermatite toxique généralisée de grade 1. Pour les doses recommandées pour ces toxicités particulières de grade 1, se reporter aux rubriques correspondantes ci-dessous.

#### *Chez les patients présentant un épisode de toxicité neurologique de grade 1 à 4*

- pour une toxicité de grade 1 à 3, le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération d'un état équivalent à une toxicité de grade 0. Le traitement doit ensuite être repris à une dose réduite de 20 % pour Ceplene et pour l'IL-2.
- pour une toxicité de grade 4, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

#### *Chez les patients présentant un épisode de dermatite toxique généralisée de grade 1 à 4*

- pour une toxicité de grade 1, le traitement doit être différé de 48 heures ou jusqu'à ce que tous les symptômes soient résolus. Le traitement doit ensuite être repris à la dose complète de Ceplene, mais en réduisant la dose d'IL-2 de 20 %.
- pour une toxicité de grade 2, la dose d'IL-2 doit être réduite de 50 % et ne pourra être rétablie à sa valeur intégrale que si les symptômes ne réapparaissent pas. Les doses de Ceplene et d'IL-2 doivent être espacées de 60 minutes, et ce pendant toute la durée du traitement.
- pour une toxicité de grade 3 et 4, le traitement doit être interrompu et ne pas être repris avant la résolution de ces effets. Le traitement ne doit être repris qu'après examen du rapport bénéfice- risque pour le patient.

*Chez les patients présentant un épisode de toxicité de grade 2 (incluant les fonctions cardiaque, rénale, hépatique)*

- le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération d'un état équivalent à une toxicité de grade 1
- la durée d'injection de la dose de Ceplene doit être prolongée jusqu'à 15 minutes au maximum;
- pour les toxicités cardiaque, hépatique ou rénale, la dose doit être réduite de 20 % pour Ceplene et pour l'IL-2.

*Chez les patients présentant un épisode de toxicités de grade 3 et 4 (incluant hypotension, arythmie)*

- le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'événement soit résolu. Un délai maximal d'une durée équivalente à un cycle de traitement peut être envisagé pour la résolution des événements de grade 3 et 4;

*Pour une hypotension, des céphalées, une arythmie, des toxicités cardiaque, hépatique et rénale persistantes*

- la durée d'injection de la dose de Ceplene doit être prolongée jusqu'à 15 minutes au maximum;
- les doses de Ceplene et d'IL-2 doivent toutes deux être réduites de 20 %.

*Fièvre*

- l'IL-2 peut être interrompue pendant 24 heures, puis reprise à une dose réduite de 20 %.

*Numérations anormales des globules blancs*

- la dose d'IL-2 peut être réduite de 20 % pour le reste de la durée du cycle de traitement et si des numérations anormales des globules blancs réapparaissent pendant le cycle de traitement suivant, une réduction permanente de l'IL-2 est recommandée.

*Dermatite toxique localisée*

- le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les symptômes soient résolus. Le traitement peut être repris en administrant Ceplene à la dose complète et l'IL-2 à 50 %.

*Populations spéciales*

*Insuffisance rénale*

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent être plus sensibles aux effets hypotenseurs de Ceplene. Bien que le degré d'insuffisance rénale n'ait pas d'effet démontrable sur les critères pharmacocinétiques de Ceplene, il faut être prudent lorsque Ceplene est administré à des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Toutefois, aucune réduction de la dose de Ceplene n'est normalement nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

*Insuffisance hépatique*

Ceplene doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2). Les taux plasmatiques de Ceplene sont plus élevés chez les patients insuffisants hépatiques modérés à sévères et ces groupes de patients ont tendance à souffrir plus souvent de tachycardie et d'hypotension après administration des doses de Ceplene que les patients présentant une fonction hépatique normale ou légèrement diminuée. Les taux plasmatiques du médicament n'étaient cependant pas prédictifs d'effets indésirables et les effets n'étaient pas étroitement corrélés à l'exposition au médicament. Une réduction de la dose de Ceplene n'est normalement pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques, mais le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Ceplene n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Ceplene est pour un usage sous-cutané uniquement.

Une à trois minutes après la fin de l'administration sous-cutanée d'IL-2, Ceplene doit être administré par injection sous-cutanée lente, à une vitesse ne dépassant pas 0,1 ml (0,1 mg d'histamine dichlorhydrate) par minute. La durée habituelle de l'administration d'une dose de 0,5 ml de Ceplene est de 5 minutes. Pour réduire les réactions indésirables potentielles, la durée d'administration peut être prolongée jusqu'à 15 minutes au maximum, voir ci-dessous. Ceplene peut être administré à l'aide d'une pompe à seringue de perfusion ambulatoire ou par injection sous-cutanée manuelle contrôlée à l'aide d'une seringue avec minuteur.

La première dose de Ceplene et d'IL-2 au jour 1 du premier cycle de traitement doit être administrée à l'hôpital sous la surveillance directe d'un médecin. La surveillance du patient le jour 1 doit inclure les signes vitaux, notamment le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire. Si le patient présente un changement significatif des signes vitaux, le médecin doit évaluer l'état du patient et poursuivre la surveillance des signes vitaux ; ces patients doivent être surveillés pendant les traitements ultérieurs.

Les injections ultérieures de Ceplene peuvent être auto-administrées à domicile par un patient faisant preuve d'une bonne compréhension des précautions nécessaires et ayant démontré des capacités appropriées à pratiquer les injections.

Les injections doivent être administrées de préférence dans un cadre surveillé, en présence d'un membre adulte de la famille, d'un ami ou d'une personne soignante, capable de réagir de manière appropriée au cas où des signes ou des symptômes d'hypotension surviennent.

Les zones d'injection à privilégier sont les cuisses et l'abdomen. Ceplene ne doit pas être injecté dans la même région anatomique que l'IL-2.

Les 2 doses journalières d'IL-2 et de Ceplene doivent être espacées d'au moins 6 heures. Les patients doivent rester au repos pendant 20 minutes après l'injection de Ceplene.

Pour les instructions sur la reconstitution et la dilution de l'interleukine-2 (aldesleukine) avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une fonction cardiaque significativement altérée, par ex., NYHA de classe III/IV.
- Patients recevant un traitement à base de stéroïde systémique, de clonidine et des agents H<sub>2</sub>-bloquants.

- Patients ayant reçu une greffe de cellules souches allogéniques
- Pendant la grossesse.
- Pendant l'allaitement.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ceplene doit être administré 1 à 3 minutes après l'administration d'IL-2 et non simultanément. Une injection sous-cutanée rapide ou une injection dans un espace vasculaire peut provoquer une hypotension sévère, une tachycardie ou une syncope.

Le traitement par Ceplene associé à l'IL-2 doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque faiblement compensée. Les patients atteints d'une pathologie cardiaque doivent avoir une échographie cardiaque ou une épreuve d'effort en médecine nucléaire pour évaluer leur fraction d'éjection ventriculaire et la fonction de leur paroi cardiaque, puis doivent être traités avec prudence.

Les patients doivent être surveillés pendant le traitement pour détecter toute complication clinique éventuelle due à l'hypotension ou l'hypovolémie. Ceplene doit être administré à l'hôpital sous la surveillance d'un médecin, le jour 1 du premier cycle de traitement. La surveillance du patient pendant le jour 1 doit inclure les signes vitaux, notamment le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire.

La surveillance du patient pendant les jours ou les cycles de traitement suivants doit être assurée aussi longtemps que le patient continue à présenter des modifications significatives des signes vitaux pendant l'administration de Ceplene. Si une hypotension ou des symptômes associés sont observés au cours des cycles de traitement ultérieurs, la dose doit être réduite et si nécessaire, administrée à l'hôpital, jusqu'à ce que les réponses au traitement permettent une administration à domicile.

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant l'un des signes suivants: artériopathie symptomatique, maladie peptique ou ulcère oesophagien passé ou présent avec des antécédents d'hémorragies, affection rénale cliniquement significative et accident vasculaire cérébral au cours des 12 derniers mois. En cas de besoin, il doit être envisagé de mettre en place un traitement simultané par un inhibiteur de la pompe à protons.

Les patients présentant une infection cliniquement significative nécessitant une utilisation d'antibiotiques, d'antifongiques ou d'antiviraux, ou qui ont terminé un traitement anti-infectieux antérieur dans les 14 jours précédant le début du traitement, doivent être traités avec précaution, à moins que les antibiotiques et les antiviraux n'aient été utilisés à des fins de prophylaxie.

Les patients ayant des antécédents de maladie auto-immune (notamment de lupus systémique, de maladie inflammatoire de l'intestin, de psoriasis et de polyarthrite rhumatoïde) doivent être traités avec prudence.

Il est recommandé de surveiller les résultats des analyses biologiques, notamment les paramètres hématologiques habituels et les analyses biochimiques du sang.

Les patients recevant les médicaments suivants doivent être traités avec précaution (voir rubrique 4.5):

- bêta-bloquants ou autres agents anti-hypertenseurs
- agents H<sub>1</sub>-bloquants et neuroleptiques (antipsychotiques) possédant des propriétés de blocage des récepteurs H<sub>1</sub>;
- anti-dépresseurs tricycliques pouvant avoir des propriétés de blocage des récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>;
- inhibiteurs de la monoamine oxydase et agents antipaludéens et antitrypanosomiques;
- agents bloquants neuromusculaires, analgésiques narcotiques et divers produits de contraste.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Bien que la posologie soit différente, comme Ceplene est utilisé en association avec l'IL-2, les médecins doivent également se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'IL-2 et tenir compte des interactions respectives avec d'autres médicaments.

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> possédant des structures imidazoles similaires à celle de l'histamine, par ex. la cimétidine, les stéroïdes systémiques et la clonidine, ne doivent pas être utilisés pendant le traitement par Ceplene (voir rubrique 4.3).

Les bêta-bloquants et autres agents antihypertenseurs doivent être utilisés avec précaution durant le traitement par Ceplene. Une administration simultanée de médicaments cardiotoxiques ou hypotenseurs peut augmenter la toxicité de Ceplene.

Les antihistaminiques bloquant les récepteurs H<sub>1</sub> ou les neuroleptiques (antipsychotiques) qui présentent des propriétés bloquant les récepteurs H<sub>1</sub> susceptibles de diminuer l'efficacité de Ceplene doivent être évités.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent avoir des propriétés bloquant les récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> et doivent être évités.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les médicaments antipaludéens et antitrypanosomiques peuvent modifier le métabolisme de Ceplene et doivent être évités (voir rubrique 4.4).

Il a été constaté que les agents bloquants neuromusculaires, les analgésiques narcotiques et divers produits de contraste peuvent induire la libération d'histamine endogène; par conséquent, chez les patients soumis à des procédures diagnostiques ou chirurgicales, l'effet additionnel du traitement par Ceplene doit être pris en compte avant la procédure (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Ceplene et l'IL-2.

##### Grossesse

Pour Ceplene, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction, mais uniquement à des doses maternotoxiques, et n'ont pas indiqué d'effets délétères directs sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ni sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Ceplene en association avec l'IL-2 ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

##### Allaitement

On ignore si l'histamine est excrétée dans le lait humain. L'excrétion d'histamine dans le lait n'a pas fait l'objet d'études chez les animaux, mais à des doses maternotoxiques chez des rats, une toxicité légère est apparue chez la progéniture au début de l'allaitement (voir rubrique 5.3). Ceplene en association avec l'IL-2 ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Se référer au RCP de l'IL-2 pour les informations relatives à la grossesse et à l'allaitement sous IL-2.

##### Fertilité



Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de Ceplene sur la fertilité. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fécondité, mis à part une légère réduction du nombre d'implantations et de foetus viables (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ceplene a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'administration de Ceplene peut induire une hypotension et provoquer une sensation de vertige, un étourdissement et une vision trouble. Les patients ne doivent pas conduire des véhicules, ni utiliser des machines pendant au moins 1 heure après l'administration de Ceplene.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Leucémie myéloïde aiguë

Des réactions indésirables ont été rapportées comme ayant une relation au moins possible avec le traitement par l'IL-2 et Ceplene chez presque tous les patients inclus dans des études portant sur la LAM.

Les réactions indésirables les plus couramment observées chez au moins 30 % des patients traités par l'IL-2 et Ceplene (énumérées par ordre décroissant de fréquence) étaient: bouffées vasomotrices, céphalée, fatigue, granulome au site d'injection, fièvre et érythème au site d'injection.

Les réactions indésirables considérées comme ayant une relation au moins possible avec le traitement par l'IL-2 à faible dose associée à Ceplene dans les études portant sur la LAM (n = 280 pour le bras de traitement par l'IL-2 et Ceplene) sont énumérées ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquences. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les définitions des fréquences sont: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Les réactions indésirables qui ont été identifiées lors de la surveillance après commercialisation et pour lesquelles aucune fréquence n'a pu être estimée, sont mentionnées de fréquence « inconnue ».

Classe de système d'organe	très fréquent	fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	éosinophilie, thrombocytopénie	leucopénie, neutropénie
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	pneumonie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		anorexie
Affections psychiatriques		insomnie
Affections du système nerveux	céphalées, sensation de vertige, dysgueusie	
Affections cardiaques	tachycardie	palpitations
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices, hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux, dyspnée	congestion nasale
Affections gastro-intestinales	nausées, dyspepsie, diarrhées	vomissements, douleurs

		abdominales supérieures, sécheresse de la bouche, gastrite, ballonnement abdominal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption	érythème, augmentation de la transpiration, sueurs nocturnes, prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgies, myalgies	douleurs dans les jambes, douleurs du dos
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	granulome au site d'injection, fatigue, fièvre, érythème au site d'injection, sensation de chaleur, réaction au site d'injection, prurit au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, frissons, inflammation au site d'injection, douleur au site d'injection	urticaire au site d'injection, hématome au site d'injection, éruption au site d'injection, œdème au site d'injection, faiblesse, douleurs thoraciques

#### Autres études d'oncologie (tumeurs avancées)

Ceplene et l'IL-2 à faible dose ont fait l'objet d'autres études cliniques à des doses différentes (1,0 mg d'histamine dichlorhydrate deux fois par jour) et pour différentes posologies d'IL-2 à faible dose et d'interféron alpha. Les réactions indésirables suivantes, non énumérées ci-dessus, ont été considérées comme ayant une relation au moins possible avec le médicament à l'étude:

Classe de système d'organe	très fréquent ( $\geq 1/10$ )	fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	peau sèche	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte d'appétit	déshydratation
Affections psychiatriques	anxiété	dépression
Affections du système nerveux		paresthésie
Affections vasculaires Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		bouffées de chaleur respiration sifflante
Affections gastro-intestinales		constipation, distension abdominale, stomatite
Troubles généraux et anomalies	malaise, œdème périphérique,	fibrose au site d'injection,

au site d'administration	perte de poids	douleur
--------------------------	----------------	---------

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)**.

## **4.9 Surdosage**

L'administration de Ceplene ou d'IL-2 par perfusion rapide ou dans des espaces vasculaires, à des doses plus élevées que celles autorisées, peut exagérer les réactions indésirables associées à Ceplene.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Immunostimulants, autres immunostimulants, code ATC: L03AX14.

#### Mécanisme d'action

Ceplene/IL-2 est une immunothérapie qui vise à induire une destruction immuno-médiée des cellules résiduelles de la leucémie myéloïde aigue et à empêcher ainsi la rechute de la leucémie. Le rôle de Ceplene consiste à protéger les lymphocytes, en particulier les cellules NK et les cellules T, qui sont responsables de la destruction immuno-médiée des cellules leucémiques résiduelles. L'IL-2 a pour rôle de promouvoir les fonctions des cellules NK et des cellules T, en activant les propriétés antileucémiques de ces cellules et en accroissant ces populations cellulaires par induction du cycle de prolifération cellulaire.

#### Effets pharmacodynamiques

Le mécanisme grâce auquel Ceplene améliore la fonction antileucémique des lymphocytes dans la LAM n'est pas entièrement établi; on pense que c'est par inhibition des espèces réactives à l'oxygène (RLO ou «radicaux libres d'oxygène»), qui sont synthétisées par les monocytes/macrophages et les granulocytes. Les RLO sont connues pour limiter les effets antileucémiques des activateurs des lymphocytes comme l'IL-2, en déclenchant un dysfonctionnement et la mort par apoptose des cellules NK et les cellules T. Ceplene inhibe la NAPDH oxydase, qui induit la formation et la libération des RLO par les phagocytes. En inhibant la fonction oxydase et en réduisant la production d'RLO, Ceplene protège les cellules NK et les cellules T activées par l'IL-2 contre l'inhibition induite par les radicaux libres d'oxygène et l'apoptose. L'administration simultanée de Ceplene et d'IL-2 vise par conséquent à optimiser les fonctions antileucémiques des cellules NK et des cellules T.

#### Efficacité et sécurité clinique

Deux études cliniques ont été menées pour évaluer l'utilisation de Ceplene en traitement d'entretien de la rémission chez des patients adultes atteints de LAM. L'étude LMA-1 était exploratoire et incluait 39 patients LAM en rémission, pour déterminer la dose et la possibilité d'administration de Ceplene en association avec l'IL-2. Les résultats de cette étude pilote ont servi à concevoir et à mettre en œuvre un essai multinational de phase 3. L'essai randomisé de phase 3 (0201) a comparé le traitement par Ceplene+IL-2 à l'absence de traitement chez 261 patients en première rémission complète (RC1) et chez 59 autres patients en rémission secondaire à une rechute (RC>1). Chez les patients RC1, la durée médiane de survie sans récurrence de leucémie a augmenté de 291 jours (9,7 mois) à 450 jours (15 mois) après Ceplene/IL-2 par rapport à l'absence de traitement d'entretien (ITT, p = 0,01; n = 261). La proportion de patients RC1 sans récurrence de leucémie pendant trois ans était de 40 % après Ceplene+IL-2, contre 26% chez les patients n'ayant pas reçu ce traitement (p = 0,01).

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le présent RCP sera mis à jour.

### Population pédiatrique

Le traitement par Ceplene est indiqué chez les patients adultes. Il n'y a pas de données disponibles sur les propriétés pharmacodynamiques chez les enfants de moins de 18 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'histamine est rapidement absorbée après injection sous-cutanée. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ 10 minutes après la fin de la perfusion sous-cutanée. Les concentrations en histamine et les propriétés pharmacocinétiques étaient hautement variables d'une étude à l'autre, tant au sein des groupes des volontaires sains que dans celui des patients.

### Distribution

Les patients présentaient un degré de variabilité plus élevé lors de l'exposition systémique, par comparaison avec les sujets sains. L'exposition systémique globale de Ceplene était plus importante chez les patients versus les sujets sains. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative.

On ignore si l'histamine traverse le placenta.

### Biotransformation/Élimination

L'histamine est éliminée par métabolisme dans les reins, le foie et d'autres tissus. Les principales enzymes intervenant dans le métabolisme de l'histamine sont la HNMT (histamine-N-méthyltransférase) et la DAO (diamine oxydase). Les métabolites sont principalement excrétés dans l'urine. La durée de demi-vie moyenne était de 0,75 à 1,5 heure chez les patients.

L'âge ou le poids n'ont pas d'effets significatifs sur les propriétés pharmacocinétiques de l'histamine. La clairance de Ceplene est presque deux fois plus élevée chez les femmes, d'où une exposition systémique considérablement plus faible que chez les hommes.

### Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques de l'histamine chez les volontaires sains avec une fonction rénale normale sont similaires à celles des volontaires présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Chez les sujets insuffisants rénaux sévères, il y avait des baisses de la tension artérielle systolique et diastolique à des concentrations plasmatiques en histamine qui ne provoquent pas de baisse appréciable de la tension artérielle chez d'autres sujets. Les sujets présentant une insuffisance rénale sévère peuvent donc être plus sensibles aux effets hypotenseurs de l'administration d'histamine exogène que les sujets dont la fonction rénale est normale ou les sujets insuffisants rénaux légers ou modérés. Bien que le degré d'insuffisance rénale exerce une influence faible sur les critères pharmacocinétiques de l'histamine, il convient d'administrer l'histamine aux patients insuffisants rénaux sévères avec prudence.

### Insuffisance hépatique

Une étude a été réalisée pour mesurer les propriétés pharmacocinétiques de l'histamine chez des volontaires sains, comparés à des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère. Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives, ni au niveau des paramètres de

sécurité, ni à celui des propriétés pharmacodynamiques. Les concentrations plasmatiques en histamine étaient hautement variables et considérablement plus élevées dans les groupes de patients insuffisants hépatiques modérés ou sévères (médianes 10 et 5 fois supérieures respectivement à celles des volontaires sains). Les patients, quel que soit leur degré d'insuffisance hépatique, peuvent tous présenter une tachycardie ou de l'hypotension pendant 30 à 60 minutes après l'administration de Ceplene+IL-2.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque spécial pour l'homme, d'après des études conventionnelles de toxicité à dose répétée, de tolérance locale et de génotoxicité. Dans des études non cliniques, des effets ont été observés uniquement pour des expositions considérées comme excédant suffisamment l'exposition humaine maximale, peu pertinentes pour l'usage clinique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec Ceplene.

Le dichlorhydrate d'histamine n'était tératogène ni chez le rat ni chez le lapin à des doses entraînant des expositions systémiques plusieurs centaines de fois plus élevées que l'exposition clinique. Chez des rats femelles ayant reçu des doses antérieures à l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation, des nombres d'implantations et de fœtus viables légèrement réduits ont été observés, mais sans aucune relation dose-réponse et ces nombres étaient dans la fourchette des données historiques de contrôle. Dans l'étude du développement péri- et postnatal, des doses élevées de dichlorhydrate d'histamine ont provoqué une toxicité maternelle et la progéniture a présenté une toxicité pendant l'allaitement (moins de petits vivants au jour 21, par comparaison au jour 4), mais pas après le sevrage.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Hydroxide de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, solvants ou solutions pour perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacons non ouverts

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Ceplene

Ne pas congeler.

#### Interleukine-2 (IL-2 ; aldesleukine)

L'IL-2 diluée (aldesleukine), délivrée dans des seringues à tuberculine en polypropylène avec capuchon doit être conservée au réfrigérateur à 2°C - 8°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I de 2 mL, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et serti d'une capsule détachable en aluminium, contenant 0,5 mL de solution (0,70 mL surremplissage compris).

Chaque boîte contient 14 flacons.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Ceplene

Les flacons contiennent 0,70 mL de solution (surremplissage compris) pour faciliter le prélèvement d'une dose unique de 0,5 mL.

Des seringues en polypropylène munies d'un capuchon et les instructions à suivre pour prélever 0,5 mL de solution dans la seringue doivent être fournies aux patients.

La solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration pour déceler des matières particulières et un éventuel changement de couleur. La solution doit être transparente et incolore.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### Interleukine-2 (IL-2 ; aldesleukine)

L'IL-2 diluée, délivrée dans des seringues à tuberculine en polypropylène avec capuchon doit être préparée par la pharmacie dans un environnement aseptique contrôlé et conservée au réfrigérateur à 2°C - 8°C.

### Reconstitution initiale

Chaque flacon d'aldesleukine (1,3 mg/flacon) est reconstitué de façon aseptique avec 1,2 mL d'eau pour préparations injectables (voir le RCP d'aldesleukine disponible en commercialisation). Diriger le jet de diluant contre la paroi du flacon, de manière à éviter la formation excessive de mousse. Mélanger doucement pour faciliter la dissolution complète de la poudre. NE PAS agiter le flacon pendant toute l'étape de reconstitution. La solution reconstituée contient  $22 \times 10^6$  UI (1300 µg) d'aldesleukine pour 1,2 mL.

### Dilution ultérieure à 200 µg/mL

L'intégralité du contenu du flacon reconstitué (1,2 mL) est alors à nouveau diluée de façon aseptique avec 5,3 mL de solution pour injection de glucose à 5 % p/v jusqu'à un volume total de 6,5 mL, donnant une concentration finale de 200 µg/mL ( $3,3 \times 10^6$  UI/mL) d'IL-2 (aldesleukine).

Une fois reconstituée et diluée, la stabilité d'IL-2 diluée (aldesleukine) a été démontrée jusqu'à 21 jours dans des seringues à tuberculine en polypropylène avec capuchon conservées à des températures réfrigérées (2°C - 8°C).

Veillez voir la rubrique 4.2 pour les instructions de dispensation d'IL-2.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Noventia Pharma srl  
Via Carlo Pisacane 31  
I-47121 Forli (FC)

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/477/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 07/10/2008

Date de dernier renouvellement : 26/08/2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**



## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la distribution des lots

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.  
C/ Casanova, 27-31  
08757 Corbera de Llobregat (Barcelone)  
Espagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.>

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
-------------	------

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Évaluer la maladie résiduelle minime au début du traitement et suivre dans une étude clinique ou un registre, de façon appropriée, l'activité antileucémique de l'association Ceplene et Interleukine-2 à faible dose chez un nombre suffisant de patients adultes stratifiés selon l'âge de plus ou moins 60 ans ayant une leucémie myéloïde aiguë en première rémission complète	Rapports annuels dans le cadre de la ré-évaluation annuelle

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte extérieure****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL solution injectable  
Histamine dichlorhydrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Un flacon de 0,5 mL de solution contenant 0,5 mg d'histamine dichlorhydrate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables et hydroxide de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
14 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Usage sous-cutané uniquement.  
À injecter lentement, sur une durée de 5 à 15 minutes.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Noventia Pharma srl  
Via Carlo Pisacane 31  
I-47121 Forli (FC)

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/477/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Inspectez visuellement avant l'administration chaque flacon pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. A n'utiliser que si la solution est limpide et incolore.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ceplene

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL solution injectable  
Histamine dichlorhydrate  
Usage sous-cutané uniquement.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

0,5 mL.

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**



## Notice : Information de l'utilisateur

### **Ceplene 0,5 mg/0,5 mL solution injectable** Histamine dichlorhydrate

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Ceplene et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceplene
3. Comment utiliser Ceplene
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ceplene
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Ceplene et dans quel cas est-il utilisé ?**

Ceplene appartient à une classe de médicaments appelés immunomodulateurs. Ces médicaments aident le système immunitaire du corps à lutter contre des maladies comme le cancer, en augmentant le rôle que joue le système immunitaire naturel dans la lutte contre la maladie. Le principe actif de Ceplene est l'histamine dichlorhydrate; elle est identique à la substance naturelle présente dans le corps. Ceplene est utilisé en association avec de faibles doses d'interleukine-2 (IL-2), un autre médicament qui aide le système immunitaire à lutter contre des maladies comme le cancer.

Ceplene est utilisé en association avec l'IL-2 pour le traitement d'un type particulier de leucémie appelée leucémie myéloïde aiguë (LAM) qui est un cancer des cellules de la moelle osseuse, à l'origine de la formation des globules sanguins. Il est utilisé pour maintenir la rémission (la période pendant laquelle la maladie est moins sévère ou non détectable). Ceplene associé à l'IL-2 aidera votre système immunitaire à attaquer toutes les cellules cancéreuses subsistant après un traitement anticancéreux antérieur.

Pendant votre traitement, vous utiliserez toujours IL-2 ET Ceplene. Demandez plus d'informations à votre médecin si vous avez des questions concernant Ceplene ou IL-2.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ceplene ?

### N'utilisez jamais Ceplene

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'histamine ou à l'un des autres composants de ce médicament mentionnés dans la rubrique 6;
- si vous avez de graves problèmes cardiaques;
- si vous prenez un des médicaments suivants:
  - des stéroïdes comme la prednisone et la dexaméthasone. Ils sont utilisés pour inhiber l'activité du système immunitaire (immunosuppresseurs) et pour réduire l'inflammation;
  - la clonidine, un médicament utilisé pour diminuer l'hypertension artérielle;
  - des H<sub>2</sub>-bloquants, comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine, qui sont utilisés pour le traitement des ulcères de l'estomac, de l'indigestion (dyspepsie) ou des brûlures d'estomac;
- si vous avez reçu une greffe de cellules souches (un type de greffe de moelle osseuse) d'un donneur;
- si vous êtes enceinte;
- si vous allaitez.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Ceplene.

Ceplene et IL-2 ne doivent pas être injectés en même temps. L'IL-2 doit être injectée en premier. Ceplene doit être injecté 1 à 3 minutes plus tard.

Ceplene doit être injecté lentement dans la couche de tissus située juste sous de la peau (par voie sous-cutanée), sur une durée d'environ 5 à 15 minutes. Une injection rapide peut entraîner une chute de votre tension artérielle et une sensation de faiblesse ou même un évanouissement.

Vous commencerez votre traitement par Ceplene à l'hôpital, sous la surveillance d'un médecin. Vous devez être surveillé pour vérifier comment vous répondez au traitement. Votre médecin vérifiera votre tension artérielle, la fréquence de votre pouls et la fonction pulmonaire. Votre médecin effectuera également certaines analyses de sang au cours de votre traitement.

Si vous avez eu l'une des affections suivantes, vous serez surveillé à l'hôpital pendant les prochains jours de traitement ou les prochains cycles de traitement:

- ulcères hémorragiques,
- accident vasculaire cérébral,
- rétrécissement des artères (maladie artérielle systémique périphérique),
- affection cardiaque (pour les problèmes cardiaques graves, voir ci-dessus «N'utilisez jamais Ceplene»),
- des antécédents de maladie auto-immune (une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque les cellules ou les tissus de votre propre corps, comme le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire de l'intestin ou le psoriasis).

Si vous prenez d'autres médicaments mentionnés sous «Autres médicaments et Ceplene» ou si vous devez subir une opération ou un examen spécial de radiographie aux rayons X nécessitant une injection, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez une infection, votre médecin vous surveillera étroitement. Si vous avez eu une infection dans les 14 jours précédant le début de ce traitement ayant nécessité que vous preniez des médicaments pour traiter les infections (antibiotiques, antifongiques ou antiviraux), votre médecin vous surveillera étroitement.

Si vous avez des problèmes de reins, parlez-en avec votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Une baisse de la tension artérielle peut survenir.

Si vous avez des problèmes de foie, parlez-en avec votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Votre médecin peut modifier votre dose.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de Ceplene n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, car il n'y a pas d'informations disponibles sur l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et Ceplene**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance,.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Ceplene. Certains d'entre eux ne doivent pas être pris pendant le traitement par Ceplene ou peuvent nécessiter des précautions spéciales:

- **des stéroïdes** comme la prednisone et la dexaméthasone. Ils sont utilisés pour inhiber l'activité du système immunitaire (immunosuppresseurs) et pour réduire l'inflammation (voir ci-dessus «N'utilisez jamais Ceplene»);
- **des H<sub>2</sub>-bloquants** comme la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine. Ils sont utilisés pour le traitement des ulcères d'estomac, de l'indigestion (dyspepsie) ou des brûlures d'estomac (voir ci-dessus «N'utilisez jamais Ceplene»);
- **des antihistaminiques** utilisés pour traiter les allergies;
- certains **antipsychotiques** comme la chlorpromazine, le flupenthixol, la thioridazine, la clozapine et la rispéridone. Ils sont utilisés pour le traitement des troubles psychiatriques;
- **des médicaments antidépresseurs tricycliques** comme l'amitryptiline, l'imipramine, ou **des inhibiteurs de la monoamine oxydase**, comme la phénelzine, l'isocarboxazide, la tranlycypromine ou le moclobémide. Ils sont utilisés pour le traitement de la dépression;
- **des médicaments antimalaria ou médicaments utilisés pour le traitement des infections responsables de la maladie du sommeil;**
- **des bêta-bloquants** comme le propranolol, le métoprolol, l'aténolol. Ils sont utilisés pour l'angine de poitrine et les troubles du rythme cardiaque ;
- tout traitement de **l'hypertension** (par exemple les diurétiques thiazidiques [bendrofluazide], les inhibiteurs ACE [captopril], les antagonistes du calcium [nifédipine] et les alpha-bloquants [prazosin].

Si vous devez subir une **opération** ou un **examen spécial aux rayons X** nécessitant une injection, assurez-vous également au préalable que votre médecin sait que vous êtes sous Ceplene. Certains médicaments utilisés pour une opération (par exemple des médicaments à agents bloquants neuromusculaires et des antidouleurs narcotiques) ou des produits de contraste utilisés pour certains examens aux rayons X peuvent interférer avec ce médicament.

### **Ceplene avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Il n'y a pas d'informations sur les interactions entre Ceplene et les aliments, boissons et l'alcool. Ceplene est injectée par voie sous-cutanée de telle sorte que l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal ne soit pas influencée par les aliments et boissons.

### **Grossesse et allaitement**

Il n'y a pas d'informations sur l'utilisation de Ceplene chez la femme enceinte. Par conséquent, le traitement par Ceplene et l'IL-2 ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les hommes et les femmes prenant ce traitement doivent utiliser une méthode de contraception efficace, car il est important de ne pas concevoir un enfant pendant le traitement par Ceplene et l'IL-2.

On ignore si Ceplene passe dans le lait maternel. Ceplene et l'IL-2 ne doivent donc pas être utilisés pendant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne pas conduire ou utiliser des machines pendant une heure après l'injection de Ceplene, car le médicament peut faire baisser la tension artérielle et provoquer une sensation de vertige, un étourdissement et une vision trouble. Cela peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

### **3. Comment utiliser Ceplene ?**

Utilisez toujours Ceplene exactement comme votre médecin l'a indiqué. Vous devez demander conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière si vous n'êtes pas sûr du mode d'utilisation.

Ce traitement doit être prescrit et surveillé par un médecin ayant une connaissance de la leucémie myéloïde aiguë.

### **Dosage**

Comme vous allez utiliser l'IL-2 et Ceplene dans un traitement associé, des informations relatives aux deux dosages sont données ci-après.

#### Interleukine-2 (IL-2)

L'IL-2 est injectée deux fois par jour par voie sous-cutanée (dans la couche de tissus située juste sous la peau) 1 à 3 minutes avant l'injection de Ceplene. Chaque dose est calculée en fonction de votre poids corporel. Votre médecin vous indiquera à combien cela correspond et comment l'injecter.

#### Ceplene

La dose habituelle de Ceplene est de 0,5 mL de solution deux fois par jour administré par injection sous-cutanée lente (dans la couche de tissus juste sous la peau).

Ceplene doit être injecté 1 à 3 minutes après l'IL-2.

Les deux médicaments, l'IL-2 et Ceplene, sont injectés deux fois par jour, à un intervalle d'au moins 6 heures entre les 2 injections.

#### Périodes de traitement et périodes de repos

Le traitement par l'IL-2 et Ceplene dure 81 semaines et est cyclique.

- Pendant les 18 premières semaines: vous utiliserez l'IL-2 et Ceplene quotidiennement pendant 3 semaines, suivies d'une période repos de 3 semaines (sans aucun traitement).
- Pendant les 63 semaines suivantes: vous utiliserez l'IL-2 et Ceplene quotidiennement pendant 3 semaines, suivies d'une période repos de 6 semaines (sans aucun traitement).

#### Comment vous injecter Ceplene vous-même

Votre médecin peut décider qu'il serait plus commode pour vous de vous injecter vous-même l'IL-2 et Ceplene.

Votre médecin ou infirmière vous montrera comment faire l'injection vous-même. N'essayez pas de vous injecter vous-même les médicaments avant qu'un professionnel qualifié vous l'ait appris.

Il est recommandé d'avoir toujours quelqu'un auprès de vous lors des injections de ce médicament, un membre adulte de la famille, un ami ou une autre personne soignante, qui pourrait vous aider si vous ressentez un étourdissement ou si vous vous sentez faible.

Pour plus d'informations sur la manière de vous injecter vous-même ce médicament, veuillez lire le paragraphe «INSTRUCTIONS POUR L'AUTO-INJECTION DE CEPLENE» à la fin de cette notice.

Votre médecin peut vous conseiller d'utiliser une pompe à seringue pour réguler l'injection de Ceplene. Si vous utilisez une pompe à seringue, vous devez vous référer aux instructions fournies par le fabricant de la pompe et à celles de votre médecin ou infirmière.

### **Si vous utilisez plus de Ceplene que vous n'auriez dû**

Vous devez utiliser ce médicament exactement comme il vous a été prescrit. Si vous vous injectez accidentellement plus que ce qui vous a été prescrit, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous oubliez d'utiliser Ceplene**

Ne prenez pas de dose supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Poursuivez le traitement comme prescrit. Si vous avez oublié une de vos doses au cours d'une journée, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Ceplene**

Si vous voulez arrêter d'utiliser Ceplene, vous devez auparavant essayer de consulter votre médecin. Informez immédiatement votre médecin si vous avez arrêté d'utiliser Ceplene de vous-même.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables observés quand Ceplene est utilisé comme décrit dans cette notice :**

Une hypotension (tension artérielle basse) peut survenir de façon très fréquente et entraîner un étourdissement et une perte de connaissance. Si vous remarquez une chute sévère de la tension artérielle après utilisation de Ceplene, contactez immédiatement votre médecin ou au moins avant l'administration suivante de Ceplene.

### **Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10)**

- Augmentation du nombre d'un certain type de globules blancs dans le sang (éosinophilie) et diminution du nombre de plaquettes sanguines (thrombocytopenie)
- Maux de tête et sensation de vertige
- Modification du goût (dysgueusie)
- Rythme cardiaque rapide (tachycardie)

- Bouffées vasomotrices
- Toux, difficulté à respirer (dyspnée)
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Nausées, indigestion (dyspepsie) et diarrhée
- Éruption
- Douleurs articulaires et musculaires (arthralgies et myalgies)
- Peau enflammée et granulée au site d'injection, fatigue, fièvre (pyrexie), rougeur au site d'injection, sensation de chaleur, réaction au site d'injection, démangeaison au site d'injection, symptômes grippaux, tremblements (frissons), inflammation et douleur au site d'injection

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diminution du nombre de globules blancs (leucopénie)
- Diminution du nombre d'un certain type de globules blancs (neutropénie)
- Inflammation du poumon (pneumonie)
- Perte d'appétit (anorexie)
- Difficultés à dormir (insomnie)
- Perception des battements de votre cœur (palpitations)
- Congestion nasale
- Vomissements, douleurs dans la partie supérieure du ventre (douleurs abdominales) et sécheresse de la bouche
- Inflammation de l'estomac (gastrite)
- Ballonnement du ventre (météorisme abdominal)
- Rougeur anormale de la peau (érythème), augmentation de la transpiration (hyperhidrose), sueurs nocturnes et démangeaisons (prurit)
- Douleurs dans les jambes et douleurs du dos
- Urticaire, hématome, éruption et gonflement au niveau du site d'injection, faiblesse (asthénie) et douleurs dans la poitrine

**Effets indésirables additionnels observés quand Ceplene a été utilisé dans d'autres types de traitement**

**Effets indésirables très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Peau sèche
- Anxiété
- Sensation d'inconfort général ou de malaise
- Accumulation de liquide dans le corps, en particulier dans les jambes
- Perte de poids

**Effets indésirables fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Tête qui tourne (vertiges)
- Votre organisme ne produit pas assez de thyroxine, un composé chimique du corps appelé hormone (hypothyroïdisme)
- Diminution du nombre de globules rouges dans le sang (anémie)
- Perte d'hydratation du corps (déshydratation)
- Dépression
- Picotements, fourmillements ou engourdissement de la peau (paresthésie)
- Bouffées de chaleur
- Respiration sifflante
- Constipation, estomac gonflé, inflammation de la bouche
- Douleur et formation de tissu supplémentaire dans la peau autour du site d'injection

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5 Comment conserver Ceplene**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Ceplene**

Ne pas utiliser Ceplene après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon. La date d'expiration correspond au dernier jour du mois.

Ne pas congeler.

La solution doit faire l'objet d'un examen visuel avant l'administration pour déceler d'éventuelles particules et un éventuel changement de couleur. La solution doit être transparente et incolore.

### **Interleukine-2 (IL-2, aldesleukine)**

Conserver les seringues pré-remplies d'IL-2 diluée avec capuchon délivrées par le pharmacien au réfrigérateur (à 2°C - 8°C) jusqu'à utilisation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Que contient Ceplene**

- La substance active est l'histamine dichlorhydrate. Un flacon contient 0,5 mg de dichlorhydrate d'histamine dans 0,5 ml de solution.
- Les autres composants sont l'eau pour préparations injectables et le chlorure de sodium; la solution peut également contenir de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

### **Qu'est-ce que Ceplene et contenu de l'emballage extérieur**

Ceplene est un liquide transparent et incolore. Il est fourni dans un flacon de verre muni d'un bouchon de caoutchouc gris et scellé d'une capsule détachable en aluminium bleu.

Ceplene est disponible en présentation de 14 flacons.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Noventia Pharma srl  
Via Carlo Pisacane 31  
I-47121 Forli (FC)

### **Fabricant**

Labiana Pharmaceuticals, S.L.U.  
C/ Casanova, 27-31  
08757 Corbera de Llobregat (Barcelone)  
Espagne

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## **INSTRUCTIONS POUR L'AUTO-INJECTION DE CEPLENE**

Cette rubrique contient des informations sur la manière de vous administrer une injection de Ceplene vous-même.

**Pour les informations générales concernant le dosage et le mode d'utilisation de Ceplene et d'IL-2, veuillez vous reporter à la rubrique 3, «Comment utiliser Ceplene».**

Lisez attentivement les instructions ci-dessous. Il est important de ne pas essayer de vous injecter le médicament vous-même avant d'avoir appris le mode opératoire avec votre médecin ou infirmière. Si vous n'êtes pas sûr de la manière de vous administrer une injection ou si vous avez d'autres questions, demandez de l'aide à votre médecin ou à votre infirmière.

Si vous vous sentez faible ou si vous avez la tête qui tourne après les injections, parlez-en à votre médecin avant de vous injecter la prochaine dose. Votre médecin peut vouloir allonger le temps de perfusion de votre injection ou modifier votre dose.

Vous devrez vous injecter Ceplene et l'IL-2 deux fois par jour par voie sous-cutanée (dans la couche de tissus juste sous la peau), conformément aux directives données par votre médecin.

Injectez toujours l'IL-2 en premier. Ceplene doit être injecté **1 à 3 minutes plus tard**.

Ceplene ne doit pas être mélangé avec d'autres produits et ne doit pas être dilué.

Votre médecin vous expliquera comment préparer et injecter l'IL-2.

Il est recommandé d'avoir toujours **quelqu'un près de vous quand vous vous injectez Ceplene**, par exemple un membre adulte de votre famille, un ami ou une autre personne soignante pour vous aider si vous avez la tête qui tourne ou si vous vous sentez faible.

## **PRÉPARATION POUR UNE INJECTION DE CEPLENE**

Pour préparer une dose de Ceplene, il vous faut:

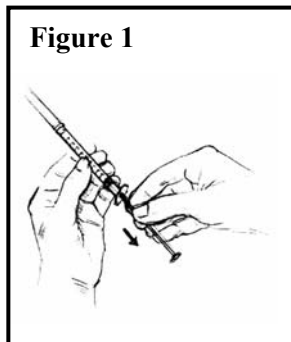
- 1 flacon de Ceplene solution (0,5 mL)
- 1 seringue graduée stérile avec une aiguille



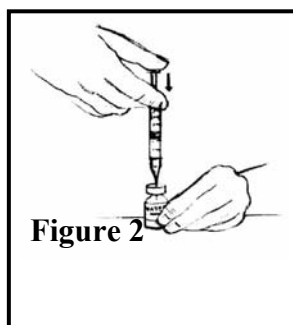
- 1 lingette d'alcool

## Méthode

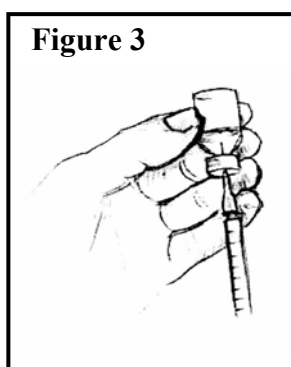
1. Sortez un flacon de la boîte. Vérifiez la date de péremption (EXP) sur l'étiquette du flacon.
2. Ne l'utilisez pas si le dernier jour du mois indiqué est dépassé.
3. Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.
4. Vérifiez une nouvelle fois l'étiquette du flacon pour être sûr que vous utilisez le bon médicament. La solution doit être transparente et incolore. Si ce n'est pas le cas, utilisez un autre flacon et prévenez votre médecin ou votre pharmacien.
5. Retirez le capuchon en plastique du flacon, pour faire apparaître le bouchon avec un cercle interne en caoutchouc.
6. Utilisez une lingette d'alcool pour nettoyer la partie en caoutchouc du bouchon. Ne touchez pas le bouchon avec vos mains.
7. Prenez la seringue stérile. Repérez les marques numérotées qui y sont inscrites. Chaque marque (0,1, 0,2, 0,3, etc.) représente un dixième de millilitre (0,1 mL). L'aiguille étant munie de son capuchon, tirez le piston et aspirez de l'air dans la seringue jusqu'au niveau (nombre de millilitres) indiqué par votre médecin. **Voir Figure 1.**



8. Retirez le capuchon de l'aiguille en tirant droit dans son axe. Le flacon étant posé sur une surface plane, insérez l'aiguille dans le flacon verticalement à travers le bouchon en caoutchouc.
9. Poussez le piston de la seringue vers le bas pour injecter de l'air dans le flacon. **Voir Figure 2.**



10. En maintenant à la fois le flacon et la seringue, retournez le flacon. Ajustez la seringue de façon à ce que la pointe de l'aiguille se trouve légèrement au-dessus du bouchon en caoutchouc, mais toujours dans la solution. **Voir Figure 3.**



11. Tirez lentement sur le piston pour prélever la solution dans la seringue et la remplir jusqu'au niveau (nombre de millilitres) indiqué par votre médecin. Si des bulles apparaissent dans la seringue, refoulez lentement la solution dans le flacon et prélevez-en à nouveau.
12. Retirez l'aiguille du flacon. Ne posez pas la seringue et ne touchez rien avec l'aiguille.
13. Remplacez le capuchon sur l'aiguille. Posez la seringue sur une surface plane et propre.
14. Une petite quantité de solution peut être restée dans le flacon. Il faut la retourner au pharmacien pour l'éliminer.  
NOTE : Le flacon de Ceplene contient un suremplissage pour faciliter l'extraction d'une dose unique de 0,5 mL.
15. Vérifiez de nouveau la seringue pour vous assurer que vous avez prélevé la bonne quantité.
16. Prenez la seringue et suivez les «INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION» ci-dessous.

## INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION

Vous allez injecter en général deux doses de 0,5 mL par jour, à moins que votre médecin ne vous ait prescrit une dose plus faible.

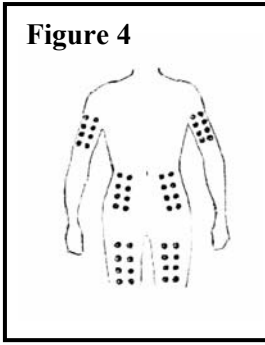
Pour l'injection, vous aurez besoin de:

- 1 seringue préparée pour votre injection d'IL-2 (Référez-vous à la notice de l'IL-2 et aux instructions de votre médecin).
- 1 seringue préparée contenant Ceplene
- une ou plusieurs lingettes d'alcool
- un minuteur, une pendule ou une montre avec une trotteuse
- un récipient ou sac indéchirable pour jeter vos seringues usagées en toute sécurité

## Méthode

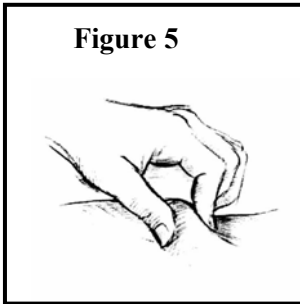
1. Cherchez un endroit confortable bien éclairé pour vous asseoir et où vous pourrez vous allonger. Placer les seringues préparées à l'avance contenant l'IL-2 et Ceplene, ainsi qu'une lingette d'alcool ouverte à portée de main. Pour votre sécurité, il est très important que vous soyez assis à un endroit où vous pouvez vous adosser ou vous allonger après avoir effectué les injections.
2. Injectez l'IL-2 comme vous l'avez appris.
3. Attendez 1 à 3 minutes.
4. Choisissez où vous voulez injecter Ceplene: sur la face interne ou externe des cuisses, les bras ou le ventre. **Ceplene et IL-2 ne doivent pas être injectés dans la même région.** Par exemple, si vous injectez l'IL-2 dans le bras gauche, vous pouvez injecter Ceplene dans la cuisse gauche ou droite, le ventre ou le bras droit. Changez toujours de site d'injection. Pour les sites d'injection possibles, voir **Figure 4**.

**Figure 4**



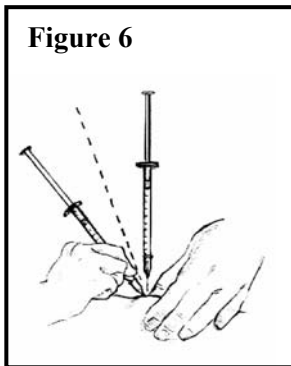
5. Assurez-vous que la zone de peau que vous choisissez est exposée. Utilisez une lingette d'alcool pour la nettoyer. Laissez sécher la zone pendant 10 secondes.
6. Pincez une partie de la peau nettoyée entre le pouce et l'index, sans l'écraser. **Voir Figure 5.**

**Figure 5**



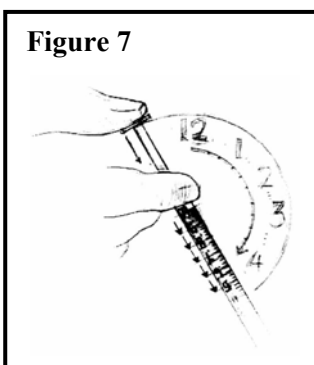
7. Tenez l'aiguille soit verticalement ( $90^\circ$ ) ou à un angle de  $45^\circ$  par rapport à la peau et poussez-la sous la peau aussi loin que possible d'un seul mouvement rapide. L'aiguille doit être insérée sous la peau, mais pas dans un vaisseau sanguin situé sous la peau. **Voir Figure 6.**

**Figure 6**



8. Tirez légèrement sur le piston. **Si du sang apparaît dans la seringue, n'injectez pas Ceplene, car l'aiguille est entrée dans un vaisseau sanguin.** Retirez et jetez la seringue comme indiqué. Prenez une nouvelle seringue et un autre flacon et recommencez la procédure, même si 3 minutes se sont écoulées depuis l'injection de l'IL-2.
9. Repérez les marques numérotées sur chaque seringue. Chaque marque (0,1, 0,2, 0,3, etc.) représente un dixième de millilitre (0,1 mL).
10. Poussez sur le piston de la seringue et injectez un dixième de millilitre (0,1 ml) chaque minute ou plus lentement si votre médecin vous l'a indiqué. **Voir Figure 7.**

**Figure 7**



11. **N'injectez jamais Ceplene plus rapidement ou en une seule fois.**
12. Lorsque la seringue est vide, retirez l'aiguille de votre peau.
13. Appuyez doucement avec la lingette d'alcool sur le site d'injection sans frotter.
14. **Restez assis ou allongé pendant 20 minutes** après l'injection de Ceplene.
15. Jetez la seringue dans un récipient ou un sac indéchirable comme indiqué.