

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s 0,5 ml roztoku obsahuje histamini dihydrochloridum 0,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Udržovací terapie přípravkem Ceplene je indikována u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) v první remisi, kteří jsou současně léčeni interleukinem-2 (IL-2). Účinnost přípravku Ceplene nebyla plně prokázána u pacientů nad 60 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Udržovací terapie přípravkem Ceplene má být podávána po dokončení konsolidační léčby u pacientů současně léčených IL-2 pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou akutní myeloidní leukemie.

Dávkování

Pokyny týkající se dávkování přípravku Ceplene v kombinaci s IL-2 jsou uvedeny níže.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 se podává dvakrát denně subkutánní injekcí 1 až 3 minuty před podáním přípravku Ceplene; jedna dávka IL-2 činí 16 400 IU/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) je komerčně dostupný ve formě rekombinantního IL-2; aldesleukinu. Pokyny pro přípravu a uchování v bodě 6.6 jsou specifické pro aldesleukin.

Přípravek Ceplene

0,5 ml roztoku představuje dostačující jednotlivou dávku (viz bod 6.6).

Injekce přípravku Ceplene se aplikuje 1 až 3 minuty po každé injekci IL-2. Každá 0,5ml dávka přípravku Ceplene se injekčně aplikuje pomalu po dobu 5–15 minut.

Léčebné cykly

Přípravek Ceplene a IL-2 se podávají v 10 léčebných cyklech: každý cyklus se skládá z 21 dnů léčby (3 týdny), které jsou následovány třítýdenním nebo šestitýdenním obdobím bez léčby.

Cykly 1–3 se skládají ze 3 týdnů léčby, které jsou následovány 3týdenním obdobím bez léčby. Cykly 4–10 se skládají ze 3 týdnů léčby, které jsou následovány 6týdenním obdobím bez léčby.

Doporučený režim dávkování je uveden v tabulce 1 a 2.

Tabulka 1: Pro cykly 1–3 léčby s přípravkem Ceplene a IL-2

Číslo týdne (t)*			Léčba*
Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	
t.1 až t.3 (dny 1–21)	t.7 až t.9 (dny 1–21)	t.13 až t.15 (dny 1–21)	IL-2 16 400 IU/kg a následně 0,5 ml přípravku Ceplene. Dvakrát denně.
t.4 až t.6	t.10 až t.12	t.16 až t.18	Bez léčby (3 týdny)

* podmínky úpravy dávek a dávkovacího rozvrhu jsou uvedeny v úpravě dávkování

Tabulka 2: Pro cykly 4–10 léčby s přípravkem Ceplene a IL-2 – stejně jako v tabulce 1 výše s výjimkou čísel cyklů a délkou trvání klidových intervalů

Číslo týdne (t)*							Léčba*
Cykly							
4	5	6	7	8	9	10	
t.19 až t.21	t.28 až t.30	t.37 až t.39	t.46 až t.48	t.55 až t.57	t.64 až t.66	t.73 až t.75	IL-2 16 400 IU/kg a následně 0,5 ml přípravku Ceplene. Dvakrát denně.
t.22 až t.27	t.31 až t.36	t.40 až t.45	t.49 až t.54	t.58 až t.63	t.67 až t.72	t.76 až t.81	Bez léčby (6 týdnů)

* podmínky úpravy dávek a dávkovacího rozvrhu jsou uvedeny v úpravě dávkování

Úprava dávkování

U pacientů má být sledován výskyt očekávaných symptomatických nežádoucích účinků a laboratorních změn, které jsou spojeny s touto léčbou. Dávky přípravku Ceplene a IL-2 je třeba upravit podle potřeby na základě individuální tolerance léčby ze strany pacienta. Doporučuje se provést úpravu dávkování v časném stadiu léčby. Redukce dávek mohou být dočasné nebo trvalé. Pokud se objeví známky toxicity související s přípravkem Ceplene (jako hypotenze, bolest hlavy), doba aplikace injekce může být prodloužena z 5 minut na maximální délku trvání 15 minut.

Pro pacienty, kteří vykazují známky toxicity stupně 1

Žádná doporučená změna dávkování s výjimkou neurologické toxicity stupně 1 a generalizované toxické dermatitidy stupně 1. Doporučené dávkování pro tyto známky toxicity stupně 1 je uvedeno v příslušném odstavci níže:

Pro pacienty, kteří vykazují známky neurologické toxicity stupně 1 – 4

- při toxicitě stupně 1 až 3 má být léčba přerušena až do doby, než je dosaženo toxicity stupně 0. Poté má léčba pokračovat při snížení dávky přípravků Ceplene i IL-2 o 20 %;
- při toxicitě stupně 4 má být zváženo přerušování léčby.

Pro pacienty, kteří vykazují známky generalizované toxické dermatitidy stupně 1 – 4

- při toxicitě stupně 1 má být léčba odložena o 48 hodin, nebo dokud nevyjmí všechny příznaky. Poté má léčba pokračovat s použitím plné dávky přípravku Ceplene, ale dávky IL-2 snížené o 20 %;
- při toxicitě stupně 2 má být dávka IL-2 snížena o 50 % a opět zvýšena na plnou dávku pouze v případě, že se příznaky znovu neobjeví. Mezi dávkami přípravku Ceplene a IL-2 má být 60minutový interval, který se má dodržovat po celou dobu léčby;
- při toxicitě stupně 3 a 4 má být léčba přerušena a nemá pokračovat až do doby vymizení příznaků. Léčba má pokračovat teprve po zvážení rizik a přínosů pro pacienta.

Pro pacienty, kteří vykazují známky toxicity stupně 2 (včetně toxicity pro srdeční funkce, renální, hepatální toxicity)

- léčba má být přerušena do doby, než se příznaky vrátí ke stupni 1;
- doba aplikace injekce dávky přípravku Ceplene má být prodloužena na maximálních 15 minut;
- v případě srdeční, hepatální nebo renální toxicity mají být dávky přípravků Ceplene i IL-2 sníženy o 20 %.

Pro pacienty, kteří vykazují známky toxicity stupně 3 a 4 (včetně hypotenze, arytmie)

- léčba má být přerušena do doby vymizení příznaků. K úpravě příznaků toxicity stupně 3 a 4 může být zváženo odložení léčby maximálně o jeden léčebný cyklus.

Při trvalé hypotenzi, bolesti hlavy, arytmií, srdeční, hepatální a renální toxicitě

- doba aplikace injekce dávky přípravku Ceplene má být prodloužena na maximálních 15 minut;
- dávky přípravku Ceplene i IL-2 mají být sníženy o 20 %.

Horečka

- podávání IL-2 může být přerušeno na 24 hodin a poté lze znovu začít s jeho podáváním při 20% snížení dávky.

Abnormální počty leukocytů (WBC)

- dávka IL-2 může být snížena o 20 % po zbývajícím dobu léčebného cyklu, a pokud se objeví abnormální počty leukocytů znovu během následujícího cyklu, doporučuje se trvalé snížení dávky IL-2.

Lokalizovaná toxická dermatitida

- léčba má být přerušena do doby vymizení příznaků. Léčba může pokračovat podáváním plné dávky přípravku Ceplene a 50 % dávky IL-2.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Účinnost přípravku Ceplene nebyla plně prokázána u pacientů nad 60 let.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou být citlivější k vlivům přípravku Ceplene na pokles krevního tlaku. Ačkoliv stupeň renálního poškození nemá žádný prokazatelný efekt na farmakokinetiku přípravku Ceplene, je třeba zvýšená opatrnost při podávání přípravku Ceplene

pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin. Běžně se však nedoporučuje žádné snížení dávky přípravku Ceplene u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Přípravek Ceplene má být používán opatrně u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Plazmatické hladiny přípravku Ceplene jsou u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater vyšší a tyto skupiny pacientů mají větší sklon k tachykardii a snížení krevního tlaku po podání dávky přípravku Ceplene než pacienti s normálními jaterními funkcemi nebo pacienti s lehkou poruchou funkce. Výskyt nežádoucích účinků ovšem nelze předvídat na základě plazmatických hladin léčiva a účinky nekorelují úzce s expozicí léčivu. Redukce dávky přípravku Ceplene u pacientů s poruchou funkce jater není běžně doporučována, ale u těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ceplene u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ceplene je pouze pro subkutánní podání.

Jednu až tři minuty po dokončení subkutánního podání IL-2 má být podán přípravek Ceplene pomalou subkutánní injekcí rychlostí nepřesahující 0,1 ml (0,1 mg histamin-dihydrochloridu) za minutu. Obvyklá doba podání 0,5ml dávky přípravku Ceplene je 5 minut. Pro omezení potenciálních nežádoucích účinků může být doba podání prodloužena na maximálně 15 minut, viz níže. Přípravek Ceplene může být podán ambulantní injekční infuzní pumpou nebo kontrolovanou manuální subkutánní injekcí injekční stříkačkou s časovačem.

První dávka přípravku Ceplene a IL-2 v den 1 zahájení prvního cyklu léčby má být podána ve zdravotnickém zařízení pod přímým dohledem lékaře. Sledování pacienta během dne 1 má zahrnovat sledování vitálních funkcí, včetně pulsu, krevního tlaku a dechové frekvence. Pokud se u pacienta objevují významné změny ve vitálních funkcích, má lékař posoudit stav pacienta a pokračovat ve sledování vitálních funkcí; tyto pacienti mají být během následující léčby sledováni.

Další injekce přípravku Ceplene mohou být aplikovány doma samotným pacientem, jenž prokáže, že dobře rozumí nezbytným opatřením a že je dostatečně zručný v aplikaci injekce. Injekce mají být pokud možno aplikovány pod dohledem, v přítomnosti dospělého člena rodiny, přítele nebo jiného pečovatele, který je schopen adekvátně reagovat v případě, že se objeví známky či příznaky hypotenze.

Preferovaná místa pro injekce jsou stehna a břicho. Přípravek Ceplene nemá být aplikován do stejné anatomické oblasti jako IL-2.

Dávky IL-2 a přípravku Ceplene dvakrát denně mají být odděleny minimálně 6hodinovým intervalem. Po injekci přípravku Ceplene mají pacienti zůstat 20 minut v klidu.

Návod k rekonstituci a naředění interleukinu-2 (aldesleukin) před podáním, viz komerčně dostupný souhrn údajů o přípravku IL-2.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s významně sníženou srdeční funkcí, např. třída NYHA III/IV.
- Pacienti léčení systémovými steroidy, klonidinem a H₂ blokátory.

- Pacienti po alogenní transplantaci kmenových buněk.
- Těhotenství.
- Kojení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Ceplene má být podáván 1 až 3 minuty po podání IL-2, nikoliv současně.

Rychlá podkožní injekce nebo injekce do cévního prostoru může vyústit v závažnou hypotenzi, tachykardii nebo synkopu.

Léčba přípravkem Ceplene současně s IL-2 má být prováděna opatrně u pacientů se špatně kompenzovanými srdečními funkcemi. U pacientů s onemocněním srdce má být echokardiograficky nebo zátěžovou scintigrafií ověřena ejekční frakce a funkce stěny a poté mají být opatrně léčeni.

Pacienti mají být v průběhu léčby sledováni kvůli možným klinickým komplikacím v důsledku hypotenze nebo hypovolemie. Přípravek Ceplene má být v den 1 úvodního léčebného cyklu podáván ve zdravotnickém zařízení pod dohledem lékaře. Sledování pacienta během dne 1 má mělo zahrnovat sledování vitálních funkcí, včetně pulsu, krevního tlaku a dechové frekvence.

Sledování pacienta během následné léčby má být prováděno tak dlouho, dokud pacient vykazuje významné změny ve vitálních funkcích při podávání přípravku Ceplene. Pokud je v následných léčebných cyklech pozorována významná hypotenze nebo jiné související příznaky, má být zahájeno snižování dávky, a pokud je to nutné, přípravek má být podáván za hospitalizace, dokud odpověď na léčbu nedovolí aplikaci léku doma.

Je třeba opatrnosti u pacientů s některým z následujících stavů: symptomatické onemocnění periferních tepen, prodělaná nebo probíhající peptická vředová choroba nebo vředová choroba jícnu s anamnézou krvácení, klinicky významné onemocnění ledvin a cévní mozková příhoda v posledních 12 měsících. Tam, kde je to vhodné, má být zvažena současná léčba inhibátorem protonové pumpy.

Zvláštní pozornost má být věnována léčbě pacientů s klinicky významnou infekcí, která vyžaduje podání antibiotik, antimykotik nebo antivirotik, nebo pacientů, kteří ukončili protiinfekční terapii v průběhu 14 dnů před zahájením léčby, pokud nešlo o profylaktické použití antibiotik a antivirotik.

Pacienti s předchozí anamnézou autoimunitní choroby (včetně systémového lupusu, zánětlivých střevních onemocnění, psoriázy a revmatoidní artritidy) mají být léčeni se zvýšenou opatrností. Doporučuje se sledovat výsledky laboratorních vyšetření zahrnujících standardní hematologické testy a biochemické krevní testy.

Pacienti užívající následující léčivé přípravky mají být léčeni se zvýšenou opatrností (viz bod 4.5):

- Beta-blokátory nebo jiná antihypertenziva
- H₁ blokátory a neuroleptika (antipsychotika) s blokujícím účinkem na H₁ receptory
- Tricyklická antidepresiva, která mohou mít blokující účinek na H₁ a H₂ receptory
- Inhibitory monoaminoxidázy a antimalarika a přípravky proti trypanosomám
- Látky blokující neuromuskulární přenos, opioidní analgetika a různé kontrastní látky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při odlišném dávkování, kdy je přípravek Ceplene používán současně s IL-2, mají lékaři nahlédnout také do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro IL-2 a sledovat interakce tohoto léčivého přípravku.

Antagonisté H₂ receptorů s imidazolovou strukturou podobnou histaminu, např. cimetidin, systémové steroidy a klonidin, nesmí být během léčby přípravkem Ceplene užívány (viz bod 4.3).

Beta-blokátory a další antihypertenziva mají být v průběhu léčby přípravkem Ceplene užívány se zvýšenou opatrností. Současné podávání léčivých přípravků vykazujících kardiotoxicitu nebo snižujících krevní tlak může zvyšovat toxicitu přípravku Ceplene.

Pacienti se mají vyhnout užívání antihistaminik blokujících H₁ receptory nebo neuroleptik (antipsychotik) s blokujícími účinky na H₁ receptory, které mohou snižovat účinnost přípravku Ceplene.

Pacienti se mají vyhnout užívání tricyklických antidepresiv, která mohou mít blokující účinky na H₁ a H₂ receptory.

Pacienti se mají vyhnout užívání inhibitorů monoaminoxidázy, antimalarik a přípravkům proti trypanozomám, jejichž léčivé látky mohou měnit metabolismus přípravku Ceplene (viz bod 4.4).

Bylo zaznamenáno, že látky blokující neuromuskulární přenos, opioidní analgetika a různé kontrastní látky mohou vyvolat uvolnění endogenního histaminu; u pacientů, kteří podstupují diagnostickou či chirurgickou proceduru, se má před touto procedurou vzít v úvahu přídatný efekt léčby přípravkem Ceplene (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a sexuálně aktivní muži musí během léčby přípravkem Ceplene a IL-2 používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Klinické údaje o podávání přípravku Ceplenu během těhotenství nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, ale jen v dávkách toxických pro matku, a nenaznačily žádné přímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Přípravek Ceplene současně s IL-2 nesmí být používán během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je histamin u člověka vylučován do mateřského mléka. Vylučování histaminu do mléka nebylo studováno na zvířatech, ale potomstvo potkaních samic, kterým byla podávána toxická dávka, vykazovalo lehké známky toxicity v průběhu časně laktace (viz bod 5.3). Přípravek Ceplene současně s IL-2 nesmí být používán v průběhu kojení.

Pro informace o používání IL-2 během těhotenství a kojení nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku pro IL-2.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích přípravku Ceplene na fertilitu. Studie na zvířatech neukázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu kromě mírného snížení počtu implantací a životaschopných plodů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ceplene má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Podání přípravku Ceplene může způsobit hypotenzi, a tím točení hlavy, závratě a rozmazané vidění. Pacienti nemají řídit ani obsluhovat přístroje nebo stroje nejméně 1 hodinu po podání injekce přípravku Ceplene.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly hodnoceny jako přinejmenším možná související s léčbou IL-2 a přípravkem Ceplene, byly hlášeny téměř u všech pacientů ve studiích týkajících se AML.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se objevily u 30 % či více pacientů léčených IL-2 a přípravkem Ceplene (seřazeny podle klesající frekvence), byly: zčervenání, bolest hlavy, únava, granulom v místě injekce, horečka a erytém v místě injekce.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším možná související s léčbou nízkými dávkami IL-2 s přípravkem Ceplene ve studiích týkajících se AML (n=280 pro rameno léčby IL-2 a přípravkem Ceplene), jsou uvedeny níže, seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
	pneumonie	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	eozinofilie, trombocytopenie	Velmi časté
	leukopenie, neutropenie	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie	Časté
Psychiatrické poruchy	insomnie	Časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať, dysgeuzie	Velmi časté
Srdeční poruchy	tachykardie	Velmi časté
	palpitace	Časté
Cévní poruchy	zčervenání, hypotenze	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel, dyspnoe	Velmi časté
	nosní kongesce	Časté
Gastrointestinální poruchy	nauzea, dyspepsie, průjem	Velmi časté
	zvracení, bolest v epigastriu, sucho v ústech, gastritida, abdominální distenze	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	Velmi časté
	erytém, zvýšené pocení, noční poty, pruritus	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, myalgie	Velmi časté
	bolest končetin, bolest zad	Časté

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	granulom v místě injekce, únava, horečka, zarudnutí v místě injekce, pocit horka, reakce v místě injekce, svědění místa injekce, onemocnění podobné chřipce, zimnice, zánět v místě injekce, bolest v místě injekce	Velmi časté
	kopřivka v místě injekce, podlitina v místě injekce, vyrážka v místě injekce, otok v místě injekce, astenie, bolest na hrudi	Časté

Další onkologické studie (pokročilých nádorových onemocnění)

Podávání přípravku Ceplene a nízkých dávek IL-2 bylo studováno také v dalších klinických studiích s odlišným dávkováním (1,0 mg histamin-dihydrochloridu dvakrát denně) a s odlišnými dávkovacími režimy nízkých dávek IL-2 a interferonu-alfa. Následující nežádoucí účinky, které nebyly uvedeny výše, přinejmenším možná souvisejí se studovaným léčivým přípravkem:

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie	Časté
Endokrinní poruchy	hypotyreóza	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	Velmi časté
	dehydratace	Časté
Psychiatrické poruchy	úzkost	Velmi časté
	deprese	Časté
Poruchy nervového systému	parestezie	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	Časté
Cévní poruchy	návaly horka	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	sípání	Časté
Gastrointestinální poruchy	zácpa, distenze břicha, stomatitida	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	suchá kůže	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	malátnost, periferní otoky	Velmi časté
	fibróza v místě injekce, bolest	Časté
Vyšetření	úbytek tělesné hmotnosti	Velmi časté

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Podání přípravku Ceplene nebo IL-2 rychlou infuzí nebo do cévního prostoru, ve vyšším dávkování, než je doporučeno, může umocnit nežádoucí účinky spojené s používáním přípravku Ceplene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, jiná imunostimulancia, ATC kód: L03AX14.

Mechanismus účinku

Ceplene/IL-2 je imunoterapie, které pomáhá indukovat imunitním systémem zprostředkované zničení reziduálních myeloidních leukemických buněk a tím zabránit relapsu leukemie. Přípravek Ceplene hraje roli v ochraně lymfocytů, zvláště NK buněk a T buněk, které jsou zodpovědné za imunitním systémem zprostředkované zničení reziduálních leukemických buněk. Role IL-2 spočívá v nastartování funkcí NK buněk a T buněk aktivací antileukemických schopností těchto buněk a v zmnožení těchto buněčných populací indukci proliferací části buněčného cyklu.

Farmakodynamické účinky

Mechanismus, kterým přípravek Ceplene vylepšuje antileukemické funkce lymfocytů v případě AML, ještě nebyl kompletně rozpoznán; předpokládá se, že působí inhibicí reaktivních kyslíkových radikálů (ROS), které jsou syntetizovány v monocytech/makrofázích a v granulocytech. Je známo, že ROS omezují antileukemické účinky aktivátorů lymfocytů, jakým je i IL-2, tím, že spouští kaskády reakcí způsobujících dysfunkci NK a T buněk a jejich zánik apoptózou. Přípravek Ceplene inhibuje NADPH oxidázu, která zahajuje vznik a uvolnění ROS z fagocytů. Inhibicí funkce této oxidázy a následným snížením produkce ROS přípravek Ceplene chrání NK buňky a T buňky aktivované pomocí IL-2 před útlumem jejich funkcí a apoptózou, které jsou vyvolány volnými kyslíkovými radikály. Současné podávání přípravků Ceplene a IL-2 tak napomáhá optimalizaci antileukemických funkcí NK a T buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě klinické studie, které měly ověřit účinnost přípravku Ceplene při udržení remise u dospělých pacientů s AML. Studie AML-1 byla exploratorní, zahrnovala 39 pacientů s AML v remisi a jejím cílem bylo určit dávku a vhodný způsob aplikace přípravku Ceplene společně s IL-2. Výsledky této pilotní studie byly použity k návrhu a realizaci mezinárodní studie fáze 3. Randomizovaná studie fáze 3 (0201) porovnávala léčbu přípravkem Ceplene+IL-2 oproti nepoužití žádné léčby u 261 pacientů v první remisi (CR1) a u dalších 59 pacientů v remisi, která následovala po relapsu (CR>1). U pacientů CR1 vzrostl medián doby přežití bez známk leukemie z 291 dní (9,7 měsíce) na 450 dní (15 měsíců) při léčbě přípravkem Ceplene/IL-2 ve srovnání se skupinou bez udržovací léčby (analýza podle léčebného záměru [ITT], $p=0,01$, $n=261$). Počet CR1 pacientů, u kterých nedošlo k relapsu leukemie během 3 let, byl 40 % po léčbě přípravkem Ceplene+IL-2 ve srovnání s 26 % pacientů, kteří nedostávali tuto léčbu ($p=0,01$).

Pediatrická populace

Ceplene je určen pro použití u dospělých. Údaje o farmakodynamických vlastnostech u dětí do 18 let nejsou k dispozici.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Histamin se po subkutánní injekci rychle vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje přibližně za 10 minut po ukončení subkutánní infuze. Koncentrace a farmakokinetika histaminu se napříč studii významně lišily, stejně jako ve skupinách zdravých dobrovolníků a pacientů.

Distribuce

Pacienti vykazovali ve srovnání se zdravými subjekty větší stupeň variability systémové expozice. Celkový stupeň systémové expozice přípravku Ceplene byl větší u pacientů oproti zdravým jedincům. Tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Není známo, zda histamin prochází placentou.

Biotransformace/Eliminace

Histamin je vylučován metabolizací v ledvinách, játrech a dalších tkáních. Hlavní enzymy, které se podílejí na metabolismu histaminu, jsou HNMT (histamin-N-methyltransferáza) a DAO (diaminoxidáza). Metabolity jsou vylučovány především močí. Průměrný poločas se u pacientů pohyboval od 0,75 do 1,5 hodiny.

Věk ani tělesná hmotnost nemají významný vliv na farmakokinetické vlastnosti histaminu. Clearance přípravku Ceplene je u žen téměř dvojnásobná, což má za následek podstatně nižší systémovou expozici než u mužů.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika histaminu je u zdravých dobrovolníků s normální funkcí ledvin srovnatelná s farmakokinetikou u dobrovolníků s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin. U osob s těžkou poruchou funkce ledvin se objevoval pokles systolického i diastolického tlaku při plazmatických koncentracích histaminu, které nepůsobily znatelný pokles krevního tlaku u ostatních osob. Osoby s těžkou poruchou funkce ledvin tedy mohou být náchylnější k účinkům exogenně podaného histaminu na snížení krevního tlaku než osoby s normální renální funkcí nebo osoby s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. I když stupeň poruchy funkce ledvin má jen malý vliv na farmakokinetickou dostupnost histaminu, při jeho podávání pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Porucha funkce jater

Byla provedena studie, která se zabývala farmakokinetikou histaminu u zdravých dobrovolníků ve srovnání s pacienty s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnostních parametrech či farmakodynamice. Plazmatické koncentrace histaminu byly značně variabilní a byly znatelně vyšší ve skupině pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (mediány 10krát, respektive 5krát vyšší než u zdravých dobrovolníků). Pacienti s jakoukoli poruchou funkce jater mohou mít tachykardii nebo hypotenzi 30–60 minut po podání přípravků Ceplene+IL-2.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií týkajících se toxicity po opakovaném podávání, lokální snášenlivosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Pro přípravek Ceplene nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

Histamin-dihydrochlorid nebyl teratogenní u potkanů ani králíků v dávkách působících několikasetnásobně vyšší systémovou expozici, než je expozice klinická. U potkaních samic, které dostávaly dávky od doby před pářením až do 7. dne gestace, došlo k mírnému snížení počtu implantací a životaschopných plodů, ale bez závislosti na velikosti dávky a v rozsahu, který odpovídal údajům z historických kontrol. Ve studii peri-postnatálního vývoje vyvolávaly vysoké dávky histamin-dihydrochloridu toxicitu u matky a potomci vykazovali toxicitu během laktace (méně živých mláďat ve dni 21 ve srovnání s laktací v den 4), ale nikoli po odstavení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2ml skleněné injekční lahvičky třídy I s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem (flip-off), obsahující 0,5 ml roztoku (0,70 ml včetně přeplnění).

Krabička obsahuje 14 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ceplene

Injekční lahvičky obsahují 0,70 ml roztoku (včetně přeplnění) k usnadnění nabrání jednotlivé 0,5 ml dávky.

Pacienti mají být vybaveni polypropylenovými injekčními stříkačkami s krytem a poučení, jak nabrat 0,5 ml roztoku do injekční stříkačky.

Roztok má být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky nebo zda nedošlo ke změně barvy. Roztok musí být čirý a bezbarvý.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Naředěný IL-2 vydávaný v polypropylenových tuberkulinových injekčních stříkačkách s krytem se připravuje v lékárně za kontrolovaných aseptických podmínek a uchovává v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Návod k prvotní **rekonstituci** a následnému ředění na 200 µg/ml interleukinu-2 (aldesleukin) před podáním, viz komerčně dostupný souhrn údajů o přípravku IL-2.

Pokyny pro přípravu IL-2 (aldesleukinu)

IL-2 (aldesleukin) má být asepticky rekonstituován, ředěn a připraven v polypropylenových tuberkulinových injekčních stříkačkách s krytem v lékárně na základě tělesné hmotnosti daného pacienta (viz tabulka pro podávání aldesleukinu níže) v doporučené dávce 16 400 IU/kg (1 µg/kg). Pacientům může být pro domácí aplikaci vydána zásoba předplněných tuberkulinových injekčních stříkaček s krytem až na dva týdny, s poučením, že injekční stříkačky musí být před podáním uchovávány v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Studie prokázaly chemickou stabilitu a sterilitu naředěného aldesleukinu (připraveného v tuberkulinových injekčních stříkačkách s nasazeným krytem) po dobu až tří týdnů po přípravě v kontrolovaných aseptických podmínkách a při uchovávání v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

POZN.: Příprava aldesleukinu musí probíhat za kontrolovaných aseptických podmínek.

Příprava naředěného IL-2 (aldesleukinu) pro jednotlivého pacienta

Naředěný IL-2 (aldesleukin) se asepticky natáhne do sterilních polypropylenových tuberkulinových injekčních stříkaček a nasadí se kryt pro každého pacienta v dávce 1 µg/kg, s minimálním standardním objemem dávky 0,25 ml (50 µg) a maximální dávkou 0,5 ml (100 µg). Objemy dávky dle hmotnosti pacienta jsou uvedeny níže v tabulce 3. Tato tabulka též uvádí objem nutný v případě, že je předepsáno 20% snížení dávky.

Tabulka 3: Dávkovací tabulka IL-2 (aldesleukinu)

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Standardní dávkování (µg)	Objem injekce* (ml)	Objem injekce při 20% snížení dávky (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 až ≤60	60	0,30	0,25
>60 až ≤70	70	0,35	0,30
>70 až ≤80	80	0,40	0,30
>80 až ≤90	90	0,45	0,35
>90 až ≤100	100	0,50	0,40

>100	100	0,50	0,40
----------------	------------	-------------	-------------

* Objem injekce se zaokrouhlí na nejbližších 0,05 ml

** Objem injekce při 20% snížení dávky je zaokrouhlen, takže skutečné snížení dávky se může pohybovat mezi 15 % - 25 %

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/477/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.10.2008

Datum prodloužení registrace: 26.7.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné aktualizace jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci poskytne každoročně aktualizaci o jakékoli nové	Jednou ročně,

informaci týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku u pacientů s akutní myeloidní leukémií v první remisi, kteří jsou současně léčeni interleukinem-2 (IL-2).	současně s předložením pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti léčivého přípravku (PSUR)
---	--

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekční roztok
histamini dihydrochloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 0,5 ml roztoku obsahuje histamini dihydrochloridum 0,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, voda pro injekci a hydroxid sodný a/nebo kyselina chlorovodíková k úpravě pH.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
14 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze subkutánní podání.
Injekčně pomalu aplikujte po dobu 5–15 minut.
Před podáním přípravku vizuálně zkontrolujte každou injekční lahvičku, zda neobsahuje částice či nemá nežádoucí zabarvení. Používejte pouze čirý a bezbarvý roztok.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/477/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ceplene

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekční roztok
histamini dihydrochloridum
Pouze subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekční roztok histamini dihydrochloridum

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ceplene a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ceplene používat
3. Jak se přípravek Ceplene používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ceplene uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ceplene a k čemu se používá

Přípravek Ceplene patří do skupiny léčivých přípravků zvaných imunomodulátory. Tyto léčivé přípravky pomáhají imunitnímu systému bojovat s chorobami, jako je nádorové onemocnění, tím, že posílí přirozenou roli imunitního systému v boji s nemocí. Léčivá látka v přípravku Ceplene je histamin-dihydrochlorid; ten je totožný s látkou přirozeně se vyskytující v organismu. Používá se současně s nízkými dávkami interleukinu-2 (IL-2), dalším přípravkem, který pomáhá imunitnímu systému v boji s chorobami, jako je nádorové onemocnění.

Přípravek Ceplene se používá u dospělých pacientů, společně s IL-2, k léčbě zvláštního druhu leukemie zvané akutní myeloidní leukemie (AML, což je nádorové onemocnění postihující buňky kostní dřeně). Používá se k udržení remise (období, během něhož je choroba méně závažná nebo nezjistitelná). Přípravek Ceplene s IL-2 pomohou Vašemu imunitnímu systému napadat nádorové buňky, které v organismu zůstaly po předcházející léčbě nádorového onemocnění.

Během léčby budete vždy používat IL-2 SPOLU s přípravkem Ceplene. Máte-li jakékoliv další otázky týkající se přípravku Ceplene nebo IL-2, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ceplene používat

Neužívejte přípravek Ceplene

- jestliže jste alergický(á)/ (přecitlivělý(á)) na histamin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte závažné onemocnění srdce;
- jestliže užíváte některý z následujících léků:
 - steroidy jako prednison a dexamethason, užívají se k omezení aktivity imunitního systému (imunosupresiva) a k tlumení zánětu;
 - klonidin, lék užívaný ke snížení vysokého krevního tlaku;
 - H₂ blokátory jako cimetidin, ranitidin, famotidin či nizatidin, které se užívají k léčbě žaludečních vředů, zažívacích potíží (dyspepsie) nebo pálení žáhy;
- jestliže jste po transplantaci kmenových buněk (druh transplantace kostní dřeně) od dárce;
- jestliže jste těhotná;
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete používat přípravek Ceplene.

Přípravek Ceplene a IL-2 se nesmí aplikovat současně. IL-2 musí být aplikován jako první. Přípravek Ceplene musí být aplikován o 1 až 3 minuty později.

Injekce přípravku Ceplene musí být aplikována pomalu do vrstvy tkáně těsně pod kůži (subkutánně), po dobu přibližně 5 až 15 minut. Rychlá aplikace může způsobit pokles krevního tlaku a Vy můžete pociťovat slabost, nebo dokonce omdlít.

Léčbu přípravkem Ceplene začnete ve zdravotnickém zařízení pod dohledem lékaře. Musíte být sledován(a), aby se ověřila Vaše odpověď na léčbu. Lékař Vám bude kontrolovat krevní tlak, tepovou frekvenci a plicní funkce. Lékař Vám bude během léčby rovněž provádět vyšetření krve.

Pokud se u Vás v minulosti vyskytl některý z následujících stavů, budete v průběhu dalších dní léčby nebo v průběhu dalších cyklů léčby sledován(a) v nemocnici:

- krvácení z vředu,
- cévní mozková příhoda,
- zúžení tepen (systémové onemocnění periferních tepen),
- onemocnění srdce (při závažných onemocněních srdce viz výše „Neužívejte přípravek Ceplene“),
- prodělané autoimunitní onemocnění (choroba, kdy imunitní systém útočí na tělu vlastní buňky nebo tkáně, jako například systémový lupus, revmatoidní artritida, zánětlivá střevní onemocnění nebo lupénka).

Pokud užíváte jakékoli další léčivé přípravky zmiňované v části „Další léčivé přípravky a přípravek Ceplene“, nebo pokud máte podstoupit operaci či speciální rentgenové vyšetření vyžadující aplikaci injekce, poradte se se svým lékařem.

Pokud máte infekci, lékař Vás bude pečlivě sledovat. Pokud jste měl(a) infekci, která vyžadovala podání protinfekčních léků (antibiotika, protiplísňové přípravky nebo antivirotika) v průběhu 14 dní před začátkem této léčby, lékař Vás bude bedlivě sledovat.

Pokud máte potíže s ledvinami, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete používat tento léčivý přípravek. Může se objevit pokles krevního tlaku.

Pokud máte potíže s játry, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete používat tento léčivý

přípravek. Lékař může rozhodnout o změně dávky.

Děti a dospívající

Přípravek Ceplene není doporučen pro děti a dospívající, neboť neexistují žádné dostupné informace o používání tohoto léčivého přípravku v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek Ceplene

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste užíval(a) v nedávné době nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Pokud užíváte některý z následujících léků, prosím, poradte se v každém případě se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete používat přípravek Ceplene. Některé z nich se během léčby přípravkem Ceplene nesmí užívat nebo je třeba zvláštní opatrnosti:

- **Steroidy** jako prednison a dexamethason, užívají se k potlačení aktivity imunitního systému (imunosupresiva) a k tlumení zánětu (viz výše „Neužívejte přípravek Ceplene“).
- **H₂ blokátory** jako cimetidin, ranitidin, famotidin či nizatidin. Ty se užívají k léčbě žaludečních vředů, zažívacích potíží (dyspepsie) nebo pálení žáhy (viz výše „Neužívejte přípravek Ceplene“).
- **Antihistaminika** užívaná k léčbě alergie.
- Některá **antipsychotika**, například chlorpromazin, flupenthixol, thoridazin, klozapin a risperidon. Užívají se k léčbě různých psychických obtíží.
- **Tricyklická antidepressiva** jako amitryptilin, imipramin, nebo **inhibitory monoaminoxidázy**, například fenelzin, izokarboxazid, tranylecypromin nebo moklobemid. Používají se k léčbě deprese.
- **Antimalarika** nebo **léky používané k léčbě infekcí způsobujících spavou nemoc**.
- **Beta-blokátory** jako propranolol, metoprolol, atenolol. Ty se užívají k léčbě anginy pectoris a poruch srdečního rytmu
- Jakákoliv léčba **vysokého krevního tlaku** (například thiazidová diuretika [bendrofluazid], ACE inhibitory [kaptopril], antagonisté vápníku [nifedipin] a alfa-blokátory [prazosin].

Než podstoupíte **operaci** nebo speciální **rentgenové vyšetření** vyžadující aplikaci injekce, nejprve se ujistěte, že Váš lékař ví, že používáte přípravek Ceplene. Určité léky používané při operaci (například léky blokující nervově-svalový přenos a léky proti bolesti ze skupiny opioidů) nebo kontrastní látky používané u některých rentgenových vyšetření mohou mít vliv na účinky tohoto přípravku.

Těhotenství a kojení

Nejsou k dispozici žádné informace o podávání přípravku Ceplene během těhotenství. Léčba přípravkem Ceplene a IL-2 proto nesmí být během těhotenství prováděna.

Muži i ženy, kteří podstupují tuto léčbu, musí používat účinnou antikoncepci, jelikož je důležité, aby během léčby přípravkem Ceplene a IL-2 nedošlo k početí dítěte.

Není známo, zda se přípravek Ceplene objevuje v mateřském mléku. Přípravek Ceplene a IL-2 tedy nesmí být podávány v průběhu kojení.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídíte dopravní prostředek ani neobsluhujete žádné přístroje nebo stroje jednu hodinu po podání injekce přípravku Ceplene, protože může snížit krevní tlak a tím působit závratě, točení hlavy a rozmazané vidění. To může ovlivnit Vaši schopnost řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů.

3. Jak se přípravek Ceplene používá

Vždy používejte přípravek Ceplene přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Tato léčba musí být předepsána a kontrolována lékařem se znalostí akutní myeloidní leukemie.

Doporučená dávka

Vzhledem k tomu, že budete používat kombinaci IL-2 i přípravku Ceplene, jsou uvedeny údaje o dávkování obou přípravků:

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 se aplikuje dvakrát denně ve formě podkožní injekce (do vrstvy tkáně těsně pod kůží) 1 až 3 minuty před injekcí přípravku Ceplene. Jednotlivá dávka se počítá z Vaší tělesné hmotnosti. Lékař Vás poučí, kolik to je a jak si dávku aplikovat.

Přípravek Ceplene

Obvyklá dávka přípravku Ceplene je 0,5 ml roztoku dvakrát denně podaná ve formě pomalé podkožní injekce (do vrstvy tkáně těsně pod kůží).

Přípravek Ceplene musí být aplikován 1 až 3 minuty po aplikaci IL-2.

Oba léčivé přípravky, IL-2 i Ceplene, se aplikují dvakrát denně s minimálně 6hodinovým intervalem mezi injekcemi.

Léčebná období a přestávky v léčbě

Léčba IL-2 a přípravkem Ceplene trvá 81 týdnů a je cyklická.

- Prvních 18 týdnů: budete používat IL-2 a přípravek Ceplene denně po dobu 3 týdnů, po kterých bude vždy následovat 3týdenní pauza (bez jakékoliv léčby).
- Následujících 63 týdnů: budete používat IL-2 a přípravek Ceplene denně po dobu 3 týdnů, po kterých bude vždy následovat 6týdenní pauza (bez jakékoliv léčby).

Aplikace injekce přípravku Ceplene pacientem samotným

Lékař může rozhodnout, že pro Vás bude pohodlnější, budete-li si aplikovat injekce IL-2 a přípravku Ceplene sám(sama).

Lékař nebo zdravotní sestra Vás poučí, jak si aplikovat injekci. Nezkoušejte si injekci aplikovat sám(sama), dokud nebudete proškolen(a) kvalifikovaným pracovníkem.

Doporučuje se, aby Vám v době, kdy si aplikujete injekci, byl vždy někdo nablízku, jako například dospělý člen rodiny, přítel nebo jiný pečovatel, který by Vám mohl pomoci, pokud budete pociťovat závrať nebo mít pocit na omdlení.

Pro další instrukce, jak si aplikovat tento přípravek sám(sama), si přečtěte, prosím, bod „NÁVOD PRO UŽIVATELE, KTERÍ SI INJEKCI PŘÍPRAVKU CEPLENE APLIKUJÍ SAMI“ na konci této příbalové informace.

Pokud je to vhodné, může Vám lékař doporučit použití injekční pumpy, která slouží k regulaci aplikace přípravku Ceplene. Pokud používáte injekční pumpu, řiďte se návodem poskytnutým výrobcem této pumpy a školením, které Vám udělil Váš lékař nebo zdravotní sestra.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Ceplene, než jste měl(a)

Tento léčivý přípravek musíte používat přesně tak, jak Vám byl předepsán. Pokud jste si náhodně aplikoval(a) více, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat přípravek Ceplene

Neaplikujte si žádnou další dávku, abyste nahradil(a) vynechané dávky. Pokračujte v léčbě tak, jak Vám byla předepsána. Pokud jste vynechal(a) jednu ze svých denních dávek, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ceplene

Pokud chcete přestat používat přípravek Ceplene, měl(a) byste se předem poradit se svým lékařem. Pokud jste přestal(a) používat přípravek Ceplene na základě svého vlastního rozhodnutí, informujte, prosím, svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány při použití přípravku Ceplene tak, jak je uvedeno v příbalové informaci:

Velmi často se může objevit hypotenze (nízký krevní tlak), která vede k závratí a mdlobám. Pokud si všimnete, že po použití přípravku Ceplene došlo k výraznému poklesu krevního tlaku, informujte svého lékaře ihned nebo alespoň před podáním další injekce přípravku Ceplene.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 lidí)

- Infekce horních cest dýchacích
- Zvýšení počtu jistého typu bílých krvinek v krvi (eozinofilie) a pokles počtu krevních destiček (trombocytopenie)
- Bolest hlavy a závratě
- Změněná chuť (dysgeuzie)
- Rychlá tepová frekvence (tachykardie)
- Zrudnutí
- Kašel, obtíže s dýcháním (dušnost)
- Pocit na zvracení, trávicí potíže (dyspepsie) a průjem
- Vyrážka
- Bolest kloubů a svalů (artralgie a myalgie)
- Zarudlá hrbolatá kůže v místě injekce, únava, horečka (pyrexie), zčervenání místa injekce, pocit horka, reakce v místě vpichu, svědění v místě injekce, příznaky podobné chřipce, třesavka (zimnice), zánět a bolest v místě injekce.

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 lidí)

- Snížení počtu bílých krvinek (leukopenie)
- Snížení počtu určitého typu bílých krvinek (neutropenie)
- Zápal plic (pneumonie)
- Ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- Potíže se spánkem (nespavost)
- Bušení srdce (palpitace)
- Pocit ucpaného nosu (nosní kongesce)
- Zvracení, bolest v horní části břicha (abdominální bolest) a sucho v ústech
- Zánět žaludku (gastritida)
- Nadýmání břicha (abdominální distenze)
- Abnormálně červená kůže (erytém), zvýšené pocení (hyperhidróza), noční pocení a svědění (pruritus)
- Bolest končetin a zad
- Kopřivka, podlitiny, vyrážka a otok v místě injekce, slabost (astenie) a bolest na hrudi

Další nežádoucí účinky, které byly pozorovány při použití přípravku Ceplene v jiných typech léčby:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 z 10 lidí)

- Suchá kůže
- Úzkost
- Pocit celkové nepohody a tísně
- Hromadění tekutin v těle, především v dolních končetinách (otok)
- Ztráta tělesné hmotnosti

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 z 10 lidí)

- Pocit točení hlavy (závratě)
- Vaše tělo neprodukuje dostatek tyroxinu, chemické látky nazývané hormon (hypotyroidismus)
- Snížení počtu červených krvinek (anemie)
- Ztráta tekutin (dehydratace)
- Deprese
- Brnění, píchání nebo snížená citlivost kůže (parestezie)
- Návaly horka
- Sípání
- Zácpa, vzednutí břicha, zánět úst
- Bolest a vznik nové tkáně v kůži v okolí místa injekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ceplene uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Ceplene po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.

Roztok má být před aplikací vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částičky nebo zda nedošlo ke změně barvy. Roztok musí být čirý a bezbarvý.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ceplene obsahuje

- Léčivou látkou je histamini dihydrochloridum. Jedna lahvička obsahuje histamini-dihydrochloridum 0,5 mg v 0,5 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou voda pro injekci a chlorid sodný, může obsahovat také hydroxid sodný a/nebo kyselinu chlorovodíkovou k úpravě pH.

Jak přípravek Ceplene vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ceplene je čirá bezbarvá tekutina. Je dodáván ve skleněných injekčních lahvičkách se šedou pryžovou zátkou a modrým hliníkovým odtrhovacím víčkem (flip-off).

Krabička obsahuje 14 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

NÁVOD PRO UŽIVATELE, KTERÍ SI INJEKCI PŘÍPRAVKU CEPLENE APLIKUJÍ SAMI

Tato část obsahuje návod, jak si aplikovat injekci přípravku Ceplene.

Pokud chcete získat obecné informace o dávkování a užívání přípravku Ceplene a IL-2, nahlédněte, prosím, do bodu 3 „Jak se přípravek Ceplene používá“.

Přečtěte si pozorně následující instrukce. Je důležité, abyste si nezkoušel(a) aplikovat injekci sám(sama), dokud nebudete proškolen(a) svým lékařem nebo zdravotní sestrou. Pokud si nebudete jist(a), jak si injekci aplikovat, nebo budete mít jakékoli otázky, požádejte o pomoc svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokud budete pociťovat závratě nebo slabost v průběhu aplikace injekce nebo po ní, oznamte to svému lékaři dříve, než budete aplikovat další dávku. Lékař Vám může následně prodloužit dobu, po kterou si budete aplikovat injekci, nebo změnit dávku.

Přípravek Ceplene a IL-2 si budete aplikovat dvakrát denně formou subkutánní (podkožní) injekce (do vrstvy tkáně těsně pod kůží) podle pokynů svého lékaře.

Vždy aplikujte nejprve IL-2. Přípravek Ceplene musí být aplikován o **1 až 3 minuty později**.

Přípravek Ceplene nesmí být mísen s žádnými jinými přípravky a nesmí být ředěn.

Lékař Vám vysvětlí, jak připravit a aplikovat injekci IL-2.

Doporučuje se, aby **ve chvíli, kdy si budete aplikovat injekci přípravku Ceplene, byl někdo nablízku**, například dospělý člen rodiny, přítel nebo jiný pečovatel, aby Vám mohl pomoci, pokud budete pociťovat závrať nebo slabost.

PŘÍPRAVA INJEKCE PŘÍPRAVKU CEPLENE

K přípravě dávky přípravku Ceplene budete potřebovat následující:

- 1 injekční lahvičku roztoku Ceplene (0,5 ml)
- 1 sterilní kalibrovanou injekční stříkačku s jehlou
- 1 tampon navlhčený alkoholem

Postup

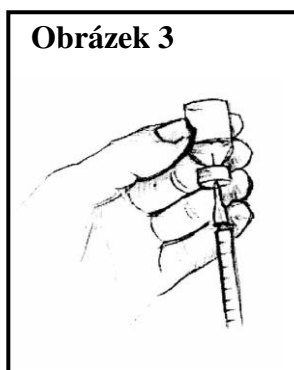
1. Vyjměte z krabičky 1 injekční lahvičku. Zkontrolujte dobu použitelnosti (Použitelné do:) na štítku lahvičky.
2. Nepoužívejte ji, pokud již uplynul poslední den uvedeného měsíce.
3. Umyjte si důkladně ruce vodou a mýdlem.
4. Překontrolujte dvakrát štítek lahvičky, abyste se ujistil(a), že užíváte správný lék. Roztok musí být čirý a bezbarvý. Pokud není, použijte jinou injekční lahvičku a informujte svého lékaře nebo lékárníka.
5. Odstraňte plastový kryt z injekční lahvičky. Pod ním se objeví zátka s vnitřním gumovým kroužkem.
6. Gumovou část zátky otřete tamponem navlhčeným alkoholem. Nedotýkejte se zátky rukama.
7. Vezměte si sterilní injekční stříkačku. Všimněte si značek, které jsou na ní uvedeny. Každá značka (0,1, 0,2, 0,3 atd.) představuje jednu desetinu mililitru (0,1 ml). S krytkou nasazenou na jehle zatáhněte za píst a nasajte vzduch do stříkačky až k požadované úrovni (číslo v mililitrech), kterou Vám určil Váš lékař. **Viz obrázek 1.**



8. Přímým tahem odstraňte krytku jehly. Vpíchněte jehlu přímo skrz gumovou zátku do injekční lahvičky, která stojí na rovném povrchu.
9. Zatlačte píst stříkačky dolů, abyste vstříkl(a) vzduch do lahvičky. **Viz obrázek 2.**



10. Držte zároveň injekční lahvičku i injekční stříkačku a obraťte injekční lahvičku dnem vzhůru. Upravte polohu injekční stříkačky tak, aby špička jehly byla jen mírně nad gumovou zátkou, ale stále ještě v roztoku. **Viz obrázek 3.**



11. Pomalu zatáhněte za píst, abyste dovnitř injekční stříkačky natáhl(a) roztok a naplnil(a) ji až k požadované úrovni (číslo v mililitrech), kterou Vám určil Váš lékař. Pokud se uvnitř injekční stříkačky objeví bubliny vzduchu, vstříkněte roztok pomalu zpátky do lahvičky a natáhněte jej znovu.
12. Vyjměte jehlu z injekční lahvičky. Nepokládejte injekční stříkačku ani se jehlou ničeho nedotýkejte.
13. Opět nasad'te krytku jehly. Položte injekční stříkačku na čistý rovný povrch.
14. V lahvičce může zůstat malé množství roztoku. Vraťte ji lékárníkovi k likvidaci.
POZNÁMKA: Injekční lahvička přípravku Ceplene obsahuje přeplnění, aby se usnadnilo natažení jedné dávky 0,5 ml.
15. Zkontrolujte dvakrát injekční stříkačku, abyste se ujistil(a), že jste natáhl(a) správné množství.
16. Vezměte si stříkačku a řiďte se informacemi v části „NÁVOD K APLIKACI INJEKCE“ níže.

NÁVOD K APLIKACI INJEKCE

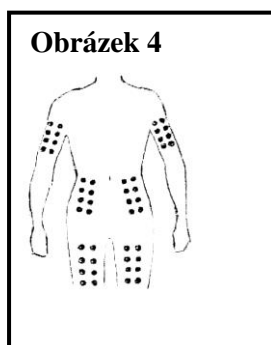
Obvykle si budete aplikovat dvě 0,5ml dávky za den, pokud Vám lékař nepředepsal nižší dávkování.

Pro aplikaci injekce budete potřebovat následující:

- 1 připravenou injekční stříkačku pro injekci IL-2 (řídte se pokyny v příbalové informaci přípravku IL-2 a instrukcemi svého lékaře o jeho dávkování),
- 1 připravenou injekční stříkačku obsahující přípravek Ceplene,
- Tampon/tampony navlhčené alkoholem,
- Budík, hodiny nebo hodinky se sekundovou ručičkou,
- Nádobu odolnou proti propíchnutí, abyste mohl(a) bezpečně odstranit použité injekční stříkačky.

Postup

1. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené místo, kde se posadíte a kde si můžete i lehnout. Umístěte předpřipravené injekční stříkačky obsahující IL-2, přípravek Ceplene a otevřený tampon navlhčený alkoholem tak, abyste na ně dosáhl(a). Pro Vaši bezpečnost je důležité, abyste seděl(a) tam, kde se po aplikaci injekce můžete opřít nebo si lehnout na záda.
2. Aplikujte injekci IL-2 tak, jak jste byl(a) poučen(a).
3. Počkejte 1 až 3 minuty.
4. Rozhodněte se, kam si budete aplikovat injekci přípravku Ceplene. Můžete si vybrat vnitřní nebo vnější stranu stehen, paže nebo břicho. **Přípravek Ceplene a IL-2 se nesmí aplikovat do stejné oblasti.** Pokud si například aplikujete přípravek IL-2 do levé paže, můžete si aplikovat přípravek Ceplene do levého nebo pravého stehna, břicha nebo pravé paže. Vždy měňte místo vpichu. Možná místa vpichu jsou vidět **na obrázku 4.**



5. Ujistěte se, že oblast kůže, kterou jste si vybral(a), je odhalená. K jejímu očištění použijte tampon navlhčený alkoholem. Nechte oblast 10 sekund schnout.
6. Stiskněte část očištěné kůže mezi palcem a ukazováčkem, aniž byste ji mačkal(a). **Viz obrázek 5.**



7. Držte jehlu buď vertikálně (90°), nebo pod úhlem 45° vzhledem ke kůži a vpíchněte ji pod kůži jediným rychlým pohybem tak hluboko, jak to lze. Jehla musí být vpíchnuta pod kůži, ale nikoli do podkožní krevní cévy. **Viz obrázek 6.**



8. Povytáhněte mírně píst. **Pokud se objeví krev, nevstříkujte přípravek Ceplene, protože jehla pronikla do krevní cévy.** Vytáhněte stříkačku a zlikvidujte ji podle návodu. Vezměte si nové pomůcky a začněte celý postup znovu, a to i když již uplynuly 3 minuty od podání injekce IL-2.
9. Všímněte si očíslovaných značek na každé injekční stříkačce. Každá značka (0,1; 0,2; 0,3 atd.) představuje jednu desetinu mililitru (0,1 ml).
10. Stiskněte píst injekční stříkačky a vstříkujte jednu desetinu mililitru (0,1 ml) každou minutu nebo pomaleji, pokud to určil Váš lékař. **Viz obrázek 7.**



11. **Nikdy nevstříkujte přípravek Ceplene rychleji nebo najednou.**
12. Až bude injekční stříkačka prázdná, vytáhněte ji z kůže.
13. Tamponem navlhčeným alkoholem jemně stlačujte místo injekce, ale netřete jej.
14. Po aplikaci injekce přípravku Ceplene **zůstaňte 20 minut sedět nebo ležet.**
15. Odstraňte injekční stříkačku do nádoby odolné proti propíchnutí podle návodu.