

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cerplene 0,5 mg/0,5 mL ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο 0,5 mL διαλύματος περιέχει 0,5 mg διυδροχλωρικής ισταμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η θεραπεία συντήρησης με Cerplene ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) σε πρώτη ύφεση που λαμβάνουν ταυτόχρονα ιντερλευκίνη-2 (IL-2). Η αποτελεσματικότητα του Cerplene δεν έχει πλήρως αποδειχθεί για ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία συντήρησης με Cerplene πρέπει να χορηγείται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σταθεροποίησης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα IL-2, υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας.

Δοσολογία

Για οδηγίες δοσολογίας σχετικά με τη χορήγηση του Cerplene σε συνδυασμό με IL-2, βλέπε παρακάτω.

Ιντερλευκίνη - 2 (IL-2)

Η IL-2 χορηγείται δις ημερησίως με υποδόρια ένεση, 1 με 3 λεπτά πριν από τη χορήγηση του Cerplene. Κάθε δόση IL-2 είναι 16.400 IU/kg.

Η Ιντερλευκίνη - 2 (IL-2) είναι εμπορικά διαθέσιμη ως μία ανασυνδυασμένη IL-2, αλδεσλευκίνη. Οι οδηγίες στην παράγραφο 6.6 για τη διάθεση και τη φύλαξη είναι ειδικές για την αλδεσλευκίνη.

Ceplene

0,5 mL διαλύματος επαρκούν για μία εφάπαξ δόση (βλέπε παράγραφο 6.6).

Το Ceplene χορηγείται 1 έως 3 λεπτά μετά από κάθε ένεση IL-2. Η δόση των 0,5 mL του Ceplene χορηγείται με αργή ένεση, διάρκειας από 5 έως 15 λεπτά.

Κύκλοι θεραπείας

Το Ceplene και η IL-2 χορηγούνται για 10 κύκλους θεραπείας. Κάθε κύκλος περιλαμβάνει περίοδο θεραπείας 21 ημερών (3 εβδομάδες) ακολουθούμενος από περίοδο χωρίς θεραπεία διάρκειας τριών ή έξι εβδομάδων.

Για τους κύκλους 1-3, κάθε κύκλος περιλαμβάνει 3 εβδομάδες θεραπείας, ακολουθούμενος από περίοδο χωρίς θεραπεία διάρκειας 3 εβδομάδων. Για τους κύκλους 4-10, κάθε κύκλος περιλαμβάνει 3 εβδομάδες θεραπείας, ακολουθούμενος από περίοδο χωρίς θεραπεία διάρκειας 6 εβδομάδων.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα παρουσιάζεται στους Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1: Για τους κύκλους θεραπείας 1 -3 με Ceplene και IL-2

Αριθμός εβδομάδας (ε)*			Θεραπεία*
Κύκλος 1	Κύκλος 2	Κύκλος 3	
ε.1 έως ε.3 (Ημέρες 1-21)	ε.7 έως ε.9 (Ημέρες 1-21)	ε.13 έως ε.15 (Ημέρες 1-21)	IL-2 16.400 IU/kg ακολουθούμενη από 0,5 mL Ceplene. Δις ημερησίως.
ε.4 έως ε.6	ε.10 έως ε.12	ε.16 έως ε.18	Διάστημα χωρίς θεραπεία (3 εβδομάδες)

*βλέπε τροποποίηση δοσολογίας για ρυθμίσεις σχετικά με τη τροποποίηση της δόσης και το δοσολογικό πρόγραμμα.

Πίνακας 2: Για τους κύκλους θεραπείας 4-10 με Ceplene και IL-2, ισχύει ό,τι και για τον παραπάνω Πίνακα 1, με εξαίρεση τον αριθμό των κύκλων και τη διάρκεια του διαστήματος διακοπής της θεραπείας.

Αριθμός εβδομάδας (ε)*							Θεραπεία*
Κύκλοι							
4	5	6	7	8	9	10	
ε. 19 έως ε.21	ε.28 έως ε. 30	ε.37 έως ε. 39	ε.46 έως ε. 48	ε.55 έως ε. 57	ε.64 έως ε.66	ε. 73 έως ε. 75	IL-2 16.400 IU/kg ακολουθούμενη από 0,5 mL Ceplene. Δις ημερησίως
ε.22 έως ε.27	ε.31 έως ε.36	ε. 40 έως ε. 45	ε. 49 έως ε. 54	ε.58 έως ε.63	ε.67 έως ε.72	ε.76 έως ε.81	Διάστημα χωρίς θεραπεία (6 εβδομάδες)

* βλέπε τροποποίηση δοσολογίας για ρυθμίσεις σχετικά με τη τροποποίηση της δόσης και το δοσολογικό πρόγραμμα.

Τροποποίηση δοσολογίας

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τις αναμενόμενες συμπτωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και εργαστηριακές αλλαγές που σχετίζονται με τη συγκεκριμένη θεραπεία. Οι δόσεις του Ceplene και της IL-2 πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενή στη θεραπεία. Οι τροποποιήσεις στη δοσολογία συνιστάται να γίνονται στα πρώτα στάδια της θεραπείας. Οι μειώσεις της δοσολογίας μπορεί να είναι είτε παροδικές είτε μόνιμες. Στην περίπτωση που εμφανισθούν συμπτώματα τοξικότητας που σχετίζονται με τη χρήση του Ceplene (όπως υπόταση ή κεφαλαλγία), τότε η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να αυξηθεί από 5 λεπτά σε μέγιστη διάρκεια 15 λεπτά.

Για ασθενείς με συμπτώματα τοξικότητας βαθμού 1

Δε συνιστάται αλλαγή δοσολογίας με εξαίρεση τη νευροτοξικότητα βαθμού 1 και τη γενικευμένη τοξική δερματίτιδα βαθμού 1. Για τη συνιστώμενη δοσολογία ως προς τα συγκεκριμένα συμπτώματα τοξικότητας βαθμού 1, βλέπε τις παρακάτω παραγράφους:

Για ασθενείς με συμπτώματα νευροτοξικότητας βαθμού 1-4

- για τοξικότητα 1^{ου} έως 3^{ου} βαθμού, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι να επιτευχθεί βαθμός τοξικότητας 0. Ακολούθως, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με μείωση της δόσης κατά 20% τόσο για το Cerplene όσο και για την IL-2.
- για τοξικότητα 4^{ου} βαθμού, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Για ασθενείς με συμπτώματα γενικευμένης τοξικής δερματίτιδας βαθμού 1-4

- για τοξικότητα 1^{ου} βαθμού, η χορήγηση της θεραπείας πρέπει να καθυστερήσει για 48 ώρες ή έως ότου όλα τα συμπτώματα υποχωρήσουν. Ακολούθως η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει με χορήγηση της πλήρους δόσης του Cerplene και μείωση της δόσης της IL-2 κατά 20%.
- για τοξικότητα 2^{ου} βαθμού, η δόση της IL-2 πρέπει να μειώνεται κατά 50%, και μπορεί να αυξηθεί στο κανονικό της επίπεδο μόνο στην περίπτωση που δεν επανεμφανιστούν συμπτώματα. Μεταξύ της χορήγησης Cerplene και IL-2 πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 60 λεπτών, το οποίο πρέπει να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.
- για τοξικότητα 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναρχίζει έως ότου υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα. Η θεραπεία πρέπει να επαναρχίζει μόνο μετά από αξιολόγηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου για τον ασθενή.

Για ασθενείς με συμπτώματα τοξικότητας 2^{ου} βαθμού (περιλαμβανομένων της καρδιακής, της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας)

- η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι τα συμπτώματα να υποχωρήσουν στον 1^ο βαθμό.
- η διάρκεια της ένεσης της δόσης του Cerplene πρέπει να παρατείνεται σε μέγιστο διάστημα 15 λεπτών.
- για καρδιακές, ηπατικές ή νεφρικές τοξικότητες η δόση πρέπει να μειώνεται κατά 20% τόσο για το Cerplene όσο και για την IL-2.

Για ασθενείς με συμπτώματα τοξικότητας 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού (περιλαμβανομένων της υπότασης και της αρρυθμίας)

- η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Για την υποχώρηση των συμπτωμάτων 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναβολής ενός κύκλου θεραπείας το μέγιστο.

Για εμμένουσα υπόταση, κεφαλαλγία, αρρυθμία, καρδιακές, ηπατικές και νεφρικές τοξικότητες

- η διάρκεια της ένεσης της δόσης του Cerplene πρέπει να παρατείνεται έως ένα μέγιστο διάστημα 15 λεπτών.
- η ποσότητα της δόσης τόσο του Cerplene όσο και της IL-2 πρέπει να μειώνονται κατά 20%.

Πυρετός

- Η χορήγηση της IL-2 μπορεί να διακοπεί για 24 ώρες και μετά να επαναρχίσει με μειωμένη τη δόση κατά 20%.

Μη φυσιολογικά επίπεδα WBC

- η δόση της IL-2 μπορεί να μειωθεί κατά 20% για το υπόλοιπο διάστημα του κύκλου θεραπείας και στην περίπτωση επανεμφάνισης μη φυσιολογικών επιπέδων WBC κατά τη διάρκεια του επόμενου κύκλου θεραπείας, προτείνεται μόνιμη μείωση της IL-2.

Τοπική τοξική δερματίτιδα

- διακοπή της θεραπείας μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Η θεραπεία μπορεί να επαναρχίσει με χορήγηση της πλήρους δόσης του Cerplene και μειωμένη τη δόση της IL-2 κατά 50%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα του Cerplene δεν έχει αποδειχθεί πλήρως σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να παρουσιάσουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις στη μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από το Cerplene. Παρά το γεγονός ότι ο βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας δεν έχει εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά του Cerplene, συνιστάται προσοχή όταν το Cerplene χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, φυσιολογικά δεν απαιτείται μείωση της δόσης του Cerplene σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Cerplene πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα του Cerplene στο πλάσμα είναι υψηλότερα σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, και αυτές οι ομάδες ασθενών έχουν την τάση να παρουσιάζουν περισσότερη ταχυκαρδία και χαμηλή αρτηριακή πίεση μετά από χρήση του Cerplene απ' ό,τι οι ασθενείς με κανονική ή ήπια επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα δεν αποτελούν οιασδήποτε ανεπιθύμητων ενεργειών και οι επιδράσεις δεν σχετίζονται στενά με την έκθεση στο φάρμακο. Φυσιολογικά, δεν απαιτείται μείωση της δόσης του Cerplene σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, πρέπει όμως να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cerplene σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Cerplene είναι μόνο για υποδόρια χρήση.

Το Cerplene χορηγείται 1 με 3 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της υποδόριας χορήγησης της IL-2, με αργή υποδόρια ένεση και ρυθμό που δεν υπερβαίνει το 0,1 mL (0,1 mg διυδροχλωρικής ισταμίνης) ανά λεπτό. Η συνήθης διάρκεια χορήγησης της δόσης των 0,5 mL Cerplene είναι 5 λεπτά. Για τη μείωση ενδεχόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, η διάρκεια χορήγησης μπορεί να παραταθεί σε 15 λεπτά το μέγιστο, βλέπε παρακάτω. Το Cerplene μπορεί να χορηγηθεί μέσω φορητής αντλίας έγχυσης με σύριγγα αντλίας ή χειροκίνητα με ελεγχόμενη υποδόρια ένεση με σύριγγα με χρονόμετρο.

Η πρώτη δόση του Cerplene και της IL-2 κατά την ημέρα 1 έναρξης του πρώτου κύκλου θεραπείας πρέπει να χορηγείται στην κλινική υπό την άμεση επίβλεψη γιατρού. Η παρακολούθηση του ασθενούς κατά την ημέρα 1 πρέπει να περιλαμβάνει ζωτικά σημεία, όπως ο σφυγμός, η αρτηριακή πίεση του αίματος και ο αριθμός αναπνοών. Αν ο ασθενής παρουσιάσει σημαντική αλλαγή στα ζωτικά σημεία, τότε ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει την κατάσταση του ασθενή και να συνεχίσει την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια των επακόλουθων θεραπειών.

Οι επακόλουθες ενέσεις με Cerplene μπορούν να γίνουν στο σπίτι από τους ίδιους τους ασθενείς που επιδεικνύουν καλή κατανόηση των απαραίτητων προφυλάξεων που πρέπει να λαμβάνονται και επαρκείς δεξιότητες στην τεχνική της ένεσης.

Οι ενέσεις είναι προτιμότερο να γίνονται υπό την επίβλεψη ενός ενήλικου μέλους της οικογένειας, φίλου ή κάποιου άλλου προσώπου που ασχολείται με τη φροντίδα του ασθενούς και έχει τη

δυνατότητα κατάλληλης παρέμβασης σε ενδεχόμενα σημεία ή συμπτώματα υπότασης που πιθανό να εμφανιστούν.

Οι προτιμώμενες θέσεις ένεσης είναι οι μηροί και η κοιλιά. Η ένεση με Cerplene δεν πρέπει να χορηγείται στην ίδια περιοχή με αυτήν της IL-2.

Μεταξύ των δόσεων της IL-2 και του Cerplene που χορηγούνται δις ημερησίως, πρέπει να μεσολαβεί ελάχιστο διάστημα 6 ωρών. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν ξαπλωμένοι για 20 λεπτά μετά την ένεση του Cerplene.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση της Ιντερλευκίνης – 2 (αλδεσλευκίνης) πριν από τη χορήγηση, βλ. την ΠΧΠ της εμπορικά διαθέσιμης IL-2.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με σημαντικά κατεσταλμένη καρδιακή λειτουργία π.χ. σε στάδιο III/IV σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση NYHA (New York Heart Association).
- Ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική θεραπεία με στεροειδή, κλονιδίνη και H₂ αποκλειστές.
- Ασθενείς που έχουν λάβει αλλογενές μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων.
- Κατά την κύηση.
- Κατά τη γαλουχία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Cerplene πρέπει να χορηγείται 1 έως 3 λεπτά μετά τη χορήγηση της IL-2, και όχι ταυτόχρονα. Ταχεία υποδόρια ένεση ή ένεση σε αγγειακό χώρο μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση, ταχυκαρδία ή συγκοπή.

Η θεραπεία με Cerplene σε συνδυασμό με IL-2 πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με ελαφρώς αντιρροπούμενη καρδιακή λειτουργία. Στους ασθενείς με καρδιοπάθεια πρέπει να αξιολογείται το κλάσμα εξώθησης κοιλίας και η λειτουργία των τοιχωμάτων με ηχοκαρδιογραφία ή τεστ κόπωσης με ραδιοϊσότοπα και, στη συνέχεια, η θεραπεία να εφαρμόζεται με προσοχή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανές κλινικές επιπλοκές που οφείλονται σε υπόταση ή υποογκαιμία. Την ημέρα 1 έναρξης του πρώτου κύκλου θεραπείας, το Cerplene πρέπει να χορηγείται στην κλινική υπό την επίβλεψη γιατρού. Η παρακολούθηση του ασθενούς κατά την ημέρα 1 πρέπει να περιλαμβάνει ζωτικά σημεία όπως ο σφυγμός, η αρτηριακή πίεση του αίματος και ο αριθμός αναπνοών.

Εφόσον ο ασθενής συνεχίσει να παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές στα ζωτικά σημεία κατά τη χορήγηση του Cerplene, η παρακολούθησή του πρέπει να συνεχίζεται, καθ' όλη τη διάρκεια των επακόλουθων ημερών ή κύκλων. Στην περίπτωση που παρατηρηθεί σημαντική υπόταση ή συμπτώματα που σχετίζονται με αυτήν κατά τους επακόλουθους κύκλους, πρέπει να μειώνεται η δόση και, εφόσον απαιτείται, η χορήγηση πρέπει να γίνεται στο νοσοκομείο μέχρις ότου η απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία επιτρέψει τη χορήγηση στο σπίτι.

Η χορήγηση πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο, ύπαρξη ή ιστορικό πεπτικού έλκους ή έλκους του οισοφάγου με ιστορικό αιμορραγίας, κλινικά σημαντική νεφρική νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 12 μηνών. Όπου κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Ασθενείς με κλινικά σημαντική λοίμωξη που απαιτεί χρήση αντιβιοτικών, αντιμυκητιασικών ή αντιικών φαρμάκων, ή ακόμη ασθενείς που ολοκλήρωσαν προηγούμενη αντιλοιμώδη θεραπεία εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, εκτός και εάν η χρήση των αντιβιοτικών και των αντιικών έγινε για προληπτικούς λόγους.

Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αυτοάνοσης νόσου (περιλαμβανομένου του συστηματικού λύκου, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, της ψωρίασης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας) πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Συνιστάται η παρακολούθηση των εργαστηριακών εξετάσεων, περιλαμβανομένων των καθιερωμένων αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων.

Ασθενείς που λαμβάνουν τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.5):

- Βήτα - αναστολείς ή άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.
- Η₁ αποκλειστές και νευροληπτικά (αντιψυχωσικά) με ιδιότητες αναστολής των Η₁ υποδοχέων.
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά που ενδεχομένως έχουν ιδιότητες αναστολής των Η₁ και Η₂ υποδοχέων.
- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης καθώς και ανθελονοσιακούς και αντιτρυπανοσωμιακούς παράγοντες.
- Παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, ναρκωτικά αναλγητικά και διάφορες σκιαγραφικές ουσίες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ενώ η δοσολογία διαφέρει, όταν το Ceplene χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με IL-2, οι γιατροί πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για την IL-2 και να παρατηρούν τις αντίστοιχες αλληλεπιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι ανταγωνιστές Η₂ υποδοχέων με δομές ιμιδαζολίου που προσομοιάζει στην ισταμίνη π.χ. σιμετιδίνη, συστηματικά στεροειδή και κλονιδίνη, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Ceplene (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι β-αναστολείς και άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ceplene. Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που προκαλούν καρδιοτοξικότητα ή έχουν ιδιότητες μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αυξήσουν τη τοξικότητα του Ceplene.

Αποκλειστές Η₁ υποδοχέων, όπως τα αντισταμικά ή τα νευροληπτικά (αντιψυχωσικά) με ανασταλτικές ιδιότητες των Η₁ υποδοχέων που ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Ceplene πρέπει να αποφεύγονται.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά που ενδεχομένως έχουν ιδιότητες αναστολής των Η₁ και Η₂ υποδοχέων πρέπει να αποφεύγονται.

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, ανθελονοσιακοί και αντιτρυπανοσωμακοί παράγοντες που ενδεχομένως να μεταβάλλουν το μεταβολισμό του Cerplene πρέπει να αποφεύγονται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει παρατηρηθεί ότι οι παράγοντες νευρομυϊκού αποκλεισμού, τα ναρκωτικά αναλγητικά και διάφορες σκιαγραφικές ουσίες επάγουν την αποδέσμευση ενδογενούς ισταμίνης. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαγνωστικές ή χειρουργικές διαδικασίες, πρέπει να συνυπολογίζεται η συνεργιστική δράση της θεραπείας με Cerplene πριν από κάθε διαδικασία (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες που είναι σεξουαλικά ενεργοί πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cerplene και IL-2.

Εγκυμοσύνη

Δε διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη για το Cerplene. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα μόνο σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, ενώ δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Cerplene σε συνδυασμό με την IL-2 δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ισταμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της ισταμίνης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα, αλλά σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις σε αρουραίους, τα νεογνά επέδειξαν ελαφρά τοξικότητα κατά τη διάρκεια της πρώιμης γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Cerplene σε συνδυασμό με την IL-2 δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της IL-2 κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού ανατρέξτε στην ΠΧΠ του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Γονιμότητα

Δε διατίθενται κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις του Cerplene στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα, εκτός από ελαφρά μείωση των εμφυτεύσεων στη μήτρα και των βιώσιμων εμβρύων (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Cerplene έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η χορήγηση του Cerplene μπορεί να προκαλέσει υπόταση με συμπτώματα ζάλης, ελαφριάς ζάλης και θαμπής όρασης. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη λήψη του Cerplene.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Σε μελέτες που έγιναν για την ΟΜΛ οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς είναι τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με IL-2 και Cerplene.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ποσοστό ασθενών 30% ή μεγαλύτερο μετά από λήψη IL-2 και Cerlone (παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας) ήταν οι εξής: έξαψη, κεφαλαλγία, κόπωση, κοκκίωμα της θέσης ένεσης, πυρεξία και ερύθημα της θέσης ένεσης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρείται ότι είναι τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη χρήση χαμηλών δόσεων IL-2 με Cerlone σε μελέτες για την ΟΜΛ (n=280 για την ομάδα θεραπείας IL-2 και Cerlone) και παρατίθενται παρακάτω, κατά σειρά οργάνου του σώματος, τάξη και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), ή μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνή
	πνευμονία	Συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ηωσινοφυλία, θρομβοπενία	Πολύ συχνή
	λευκοπενία, ουδετεροπενία	Συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία	Συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη, δυσγευσία	Πολύ συχνή
Καρδιακές διαταραχές	ταχυκαρδία	Πολύ συχνή
	αίσθημα παλμών	Συχνή
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη, υπόταση	Πολύ συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	βήχας, δύσπνοια	Πολύ συχνή
	ρινική συμφόρηση	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία, δυσπεψία, διάρροια	Πολύ συχνή
	έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, ξηροστομία, γαστρίτιδα, κοιλιακή διάταση	Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	Πολύ συχνή
	ερύθημα, αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινή εφίδρωση, κνησμός	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυαλγία	Πολύ συχνή
	άλγος μέλους, οσφυαλγία	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κοκκίωμα της θέσης ένεσης, κόπωση, πυρεξία, ερύθημα της θέσης ένεσης, αίσθηση θερμού, αντίδραση της θέσης	Πολύ συχνή

	ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, γριπώδης συνδρομή, ρίγη, φλεγμονή της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης	
	κνίδωση της θέσης ένεσης, μώλωπας της θέσης ένεσης, εξάνθημα της θέσης ένεσης, διόγκωση της θέσης ένεσης, αδυναμία, θωρακικό άλγος	Συχνή

Άλλες μελέτες ογκολογίας (προχωρημένων όγκων)

Η χρήση Cerplene και μικρών δόσεων IL-2 εξετάστηκε σε άλλες κλινικές μελέτες με διαφορετικές δόσεις (1 mg διυδροχλωρικής ισταμίνης δις ημερησίως) και με διαφορετικά δοσολογικά σχήματα μικρών δόσεων IL-2 και ιντερφερόνης άλφα. Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που δεν αναφέρονται παραπάνω, κρίθηκαν ως τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο:

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αναιμία	Συχνή
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	υποθυρεοειδισμός	Συχνή
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνή
	αφυδάτωση	Συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	άγχος	Πολύ συχνή
	κατάθλιψη	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	παραίσθησία	Συχνή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ίλιγγος	Συχνή
Αγγειακές διαταραχές	εξάψεις	Συχνή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	συριγμός	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	δυσκοιλιότητα, διάταση κοιλιακής χώρας, στοματίτιδα	Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	ξηροδερμία	Πολύ συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνή
	ίωση της θέσης ένεσης, άλγος	Συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένο σωματικό βάρος	Πολύ συχνή

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση του Ceplene ή της IL-2 με γρήγορη έγχυση ή μέσα σε αγγειακούς χώρους, σε μεγαλύτερες από τις εγκεκριμένες δόσεις, μπορεί να επιδεινώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Ceplene.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, άλλοι ανοσοδιεγέρτες, κωδικός ATC: L03AX14.

Μηχανισμός δράσης

Το Ceplene/IL-2 είναι μία ανοσοθεραπεία που στοχεύει στην επαγωγή της καταστροφής των καταλοίπων των μυελογενών λευχαιμικών κυττάρων μέσω ανοσίας ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή της λευχαιμίας. Ο ρόλος του Ceplene είναι να προστατεύει τα λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα τα NK κύτταρα και τα T κύτταρα που ευθύνονται για την ανοσιακή καταστροφή των καταλοίπων των λευχαιμικών κυττάρων. Ο ρόλος της IL-2 είναι να ενισχύει τις λειτουργίες των NK κυττάρων και των T κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των αντιλευχαιμικών ιδιοτήτων αυτών των κυττάρων και μέσω της ανάπτυξης του πληθυσμού των κυττάρων αυτών, με παρακίνηση του πολλαπλασιασμού τους.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το Ceplene βελτιώνει την αντιλευχαιμική λειτουργία των λεμφοκυττάρων στην ΟΜΛ δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί. Θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής των ειδών που αντιδρούν στο οξυγόνο (ROS ή "ελεύθερες ρίζες οξυγόνου"), τα οποία δημιουργούνται από μονοπύρηνια / μακροφάγα κύτταρα και κοκκιοκύτταρα. Είναι γνωστό ότι οι ROS περιορίζουν την αντιλευχαιμική δράση των ενεργοποιητών των λεμφοκυττάρων όπως η IL-2, προκαλώντας δυσλειτουργία και θάνατο μέσω απόπτωσης στα NK κύτταρα και στα T κύτταρα. Το Ceplene αναστέλλει την NADPH οξειδάση που ενεργοποιεί τον σχηματισμό και την αποδέσμευση των ROS από τα φαγοκύτταρα. Με την αναστολή της δράσης της οξειδάσης και τη μείωση της παραγωγής ROS, το Ceplene προστατεύει τα NK κύτταρα και τα T κύτταρα - που ενεργοποιεί η IL-2- από την αναστολή και την απόπτωση που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Ceplene και της IL-2 στοχεύει στη βελτίωση των αντιλευχαιμικών λειτουργιών των NK κυττάρων και των T κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Για την αξιολόγηση της χρήσης του Ceplene κατά τη θεραπεία συντήρησης της ύφεσης σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από ΟΜΛ, έχουν γίνει δύο κλινικές μελέτες. Η μελέτη ΟΜΛ-1 ήταν διερευνητική και μετείχαν 39 πάσχοντες από ΟΜΛ σε ύφεση. Στόχος ήταν να προσδιοριστεί η δόση και να εξακριβωθεί η καταλληλότητα του Ceplene στην περίπτωση της παράλληλης χορήγησης με IL-2. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής αυτής μελέτης χρησιμοποιήθηκαν στο σχεδιασμό και στην υλοποίηση μιας πολυεθνικής δοκιμής φάσης 3. Η τυχαίοποιημένη δοκιμή φάσης 3 (0201) συνέκρινε τη χορήγηση θεραπείας Ceplene+IL-2 με τη μη χορήγηση θεραπείας σε 261 ασθενείς, σε φάση πρώτης ύφεσης (CR1) και σε 59 ασθενείς σε επακόλουθη ύφεση μετά από υποτροπή (CR>1). Για τους ασθενείς CR1, η μέση διάρκεια επιβίωσης χωρίς λευχαιμία αυξήθηκε από 291 ημέρες (9,7 μήνες) σε

450 ημέρες (15 μήνες) μετά από χορήγηση Ceplene/IL-2, έναντι της μη χορήγησης θεραπείας συντήρησης (Πρόθεση για θεραπεία [ITT], $p=0,01$ και $n=261$). Το ποσοστό των ασθενών CR1 που δεν εμφάνισαν λευχαιμία για 3 χρόνια ήταν 40% μετά από χορήγηση Ceplene+IL-2, έναντι 26% των ασθενών που δεν έλαβαν αυτή τη θεραπεία ($p=0,01$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Ceplene ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα ΠΧΠ θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ισταμίνη απορροφάται ταχέως μετά από υποδόρια ένεση. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται περίπου 10 λεπτά μετά την ολοκλήρωση της υποδόριας έγχυσης. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών σε ό,τι αφορά τις συγκεντρώσεις της ισταμίνης και τη φαρμακοκινητική ήταν μεγάλες τόσο στις ομάδες υγιών εθελοντών όσο και στις ομάδες των ασθενών.

Κατανομή

Οι ασθενείς κατέδειξαν μεγαλύτερο βαθμό διακύμανσης στη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η συνολική συστηματική έκθεση του Ceplene ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς συγκριτικά με υγιή άτομα. Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Δεν είναι γνωστό αν η ισταμίνη διαπερνά τον πλακούντα.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Η ισταμίνη αποβάλλεται μέσω μεταβολισμού στα νεφρά, το ήπαρ και άλλους ιστούς. Τα κύρια ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ισταμίνης είναι η HNMT (ισταμίνη-N- μεθυλοτρανσφεράση) και η οξειδάση της διαμίνης (DAO). Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα. Η μέση διάρκεια ημιζώης στους ασθενείς ήταν 0,75 έως 1,5 ώρα.

Δεν υπάρχουν σημαντικές επιδράσεις της ηλικίας ή του σωματικού βάρους στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισταμίνης. Η κάθαρση του Ceplene είναι σχεδόν διπλάσια στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, γεγονός που συνεπάγεται μικρότερου βαθμού συστηματική έκθεση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ισταμίνης υγιών εθελοντών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι παρόμοιες με αυτές εθελοντών με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκαν μειώσεις της συστολικής και διαστολικής πίεσης του αίματος, με συγκεντρώσεις ισταμίνης στο πλάσμα που δεν προκάλεσαν αξιόλογη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ως εκ τούτου, τα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πιθανώς πιο ευαίσθητα στις επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την εξωγενή χορήγηση ισταμίνης απ' ό,τι τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Παρά το γεγονός ότι ο βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική συμπεριφορά της ισταμίνης, η χορήγηση ισταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηπατική δυσλειτουργία

Για τη σύγκριση της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς της ισταμίνης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διενεργήθηκε μία μελέτη. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους ασφάλειας ή στη φαρμακοδυναμική. Οι συγκεντρώσεις ισταμίνης στο πλάσμα είχαν υψηλές διακυμάνσεις και ήταν αρκετά υψηλότερες στις ομάδες ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατά μέσο όρο 10 και 5 φορές από ό,τι στους υγιείς εθελοντές αντίστοιχα). Ασθενείς όλων των βαθμών ηπατικής δυσλειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν ταχυκαρδία ή υπόταση για 30 έως 60 λεπτά μετά τη χορήγηση του Ceplene+IL-2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοπικής ανοχής και γονοτοξικότητας. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρήθηκαν μεγαλύτερες από το ανώτατο όριο για τον άνθρωπο, γεγονός που καταδεικνύει μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για το Ceplene.

Η διυδροχλωρική ισταμίνη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή κουνέλια σε δόσεις που οδήγησαν σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης εκατονταπλάσιας εκείνων της κλινικής έκθεσης. Σε θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν το φάρμακο πριν από το ζευγάρωμα και έως την ημέρα 7 της κύησης, παρατηρήθηκε ελαφρά μείωση του αριθμού των εμφυτεύσεων και των βιώσιμων εμβρύων, χωρίς όμως συσχέτιση δόσης - απόκρισης και εντός του εύρους των εμπειρικών δεδομένων ελέγχου. Στη μελέτη για τη μεταγεννητική ανάπτυξη, υψηλές δόσεις διυδροχλωρικής ισταμίνης προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα, ενώ τα νεογνά επέδειξαν τοξικότητα κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (κατά την 21^η ημέρα γαλουχίας παρέμειναν ζωντανά λιγότερα νεογνά αρουραίων απ' ό,τι την 4^η ημέρα) αλλά όχι μετά τον απογαλακτισμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, αραιωτικά και διαλύματα προς έγχυση.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I των 2 mL, με πόμα εισχώρησης ελαστικού βρωμοβουτυλίου και κάλυμμα αλουμινίου με αυτοαποσπώμενη σφράγιση, περιεκτικότητας 0,5 mL διαλύματος (περιλαμβανομένου 0,7 mL πλεονάσματος).

Κάθε συσκευασία περιέχει 14 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ceplene

Τα φιαλίδια περιέχουν 0,70 mL διαλύματος (περιλαμβανομένου του πλεονάσματος) για τη διευκόλυνση της εξαγωγής μίας εφάπαξ δόσης 0,5 mL.

Στους ασθενείς πρέπει να παρέχονται σύριγγες από πολυπροπυλένιο με προστατευτικό κάλυμμα και οδηγίες για την εξαγωγή 0,5 ml διαλύματος στη σύριγγα.

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμού. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιντερλευκίνη - 2 (IL-2, αλδεσλευκίνη)

Η αραιωμένη IL-2, που παρέχεται σε σφραγισμένες σύριγγες φυματίνης από πολυπροπυλένιο, πρέπει να προετοιμάζεται στο φαρμακείο σε ελεγχόμενο ασηπτικό περιβάλλον και να φυλάσσεται σε ψυγείο στους 2°C – 8°C.

Για οδηγίες πριν από τη χορήγηση, σχετικά με την αρχική ανασύσταση και την επακόλουθη αραιώση σε 200 µg/mL ιντερλευκίνης-2

(αλδεσλευκίνης) βλέπε την ΠΧΠ της εμπορικά διαθέσιμης IL-2

Οδηγίες για τη διάθεση της IL-2 (αλδεσλευκίνης)

Η IL-2 (αλδεσλευκίνη) πρέπει να ανασυσταθεί σε ασηπτικές συνθήκες, να αραιωθεί και να διατεθεί σε σφραγισμένη σύριγγα φυματίνης (tuberculin) από πολυπροπυλένιο από το φαρμακείο ανάλογα με το σωματικό βάρος του κάθε ασθενή (βλέπε παρακάτω τον πίνακα χορήγησης για την αλδεσλευκίνη) στη συνιστώμενη δόση των 16.400 IU/kg (1 µg/kg). Ποσότητες για έως και δύο εβδομάδες προγεμισμένων συρίγγων φυματίνης μπορούν να δοθούν στους ασθενείς για χορήγηση κατ'οίκον, με την οδηγία ότι οι σύριγγες πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο στους 2°C – 8°C πριν τη χορήγηση.

Μελέτες έχουν δείξει χημική σταθερότητα και στείριότητα της αραιωμένης αλδεσλευκίνης (όταν αυτή διατίθεται σε σφραγισμένες σύριγγες φυματίνης από πολυπροπυλένιο) για έως τρεις εβδομάδες, όταν προετοιμάζεται σε ελεγχόμενο περιβάλλον υπό ασηπτικές συνθήκες και φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2°C – 8°C.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η διάθεση της αλδεσλευκίνης πρέπει να πραγματοποιείται υπό ελεγχόμενες ασηπτικές συνθήκες.

Διάθεση της αραιωμένης IL-2 (Αλδεσλευκίνης) σε κάθε ασθενή

Η αραιωμένη IL-2 (αλδεσλευκίνη) αναρροφάται σε αποστειρωμένες σύριγγες φυματίνης από πολυπροπυλένιο και σφραγίζεται για κάθε ασθενή σε δόση 1 µg/kg, με ελάχιστο όγκο 0,25 mL (50 µg) και μέγιστη δόση 0,5 mL (100 µg). Οι παρέχοντες τη δοσολογία όγκοι βάσει του σωματικού βάρους των ασθενών καταγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 3. Ο πίνακας αυτός καταγράφει επίσης τον όγκο που απαιτείται αν συνταγογραφηθεί μείωση της δόσης κατά 20%.

Πίνακας 3: Πίνακας χορήγησης για την IL-2 (αλδεσλευκίνη)

Σωματικό βάρος ασθενή (kg)	Καθιερωμένη δοσολογία (µg)	Ενέσιμος όγκος* (mL)	20% μείωση δόσης ενέσιμος όγκος (mL)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 έως ≤60	60	0,30	0,25
>60 έως ≤70	70	0,35	0,30
>70 έως ≤80	80	0,40	0,30
>80 έως ≤90	90	0,45	0,35
>90 έως ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

* Ο ενέσιμος όγκος στρογγυλοποιείται στα πλησιέστερα 0,05 mL.

** Οι ενέσιμοι όγκοι βάσει των μειώσεων κατά 20% στρογγυλοποιούνται συνεπώς οι πραγματικές μειώσεις της δόσης ποικίλουν από 15%-25%.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/477/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 07/10/2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26/07/2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης ασφαλείας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του Άρθρου 107γ της Οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
-----------	------------------------

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις σχετικά με κάθε νέα πληροφορία που αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια του προϊόντος σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία σε πρώτη ύφεση, στους οποίους συγχορηγείται ιντερλευκίνη-2 (IL-2).	Ετησίως, ταυτόχρονα με την υποβολή των Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερική συσκευασία****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL ενέσιμο διάλυμα
διυδροχλωρική ισταμίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο με 0,5 mL του διαλύματος περιέχει 0,5 mg διυδροχλωρικής ισταμίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, και υδροξείδιο του νατρίου και/ή υδροχλωρικό οξύ για τη ρύθμιση του pH.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
14 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Μόνο για υποδόρια χρήση
Χορηγήστε με αργή ένεση διάρκειας 5 - 15 λεπτών.
Ελέγξτε κάθε φιαλίδιο προσεκτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Χρησιμοποιείτε μόνο διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/477/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ceplene

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL ενέσιμο διάλυμα
διυδροχλωρική ισταμίνη
Μόνο για υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,5 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL ενέσιμο διάλυμα διυδροχλωρική ισταμίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περεταίρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Το περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ceplene και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Ceplene
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ceplene
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ceplene και ποια είναι η χρήση του

Το Ceplene ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα στην καταπολέμηση ασθενειών όπως ο καρκίνος, βελτιώνοντας το φυσικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην καταπολέμηση της ασθένειας. Η δραστική ουσία που περιέχει το Ceplene είναι η διυδροχλωρική ισταμίνη, η οποία είναι πανομοιότυπη με την ουσία που παράγεται φυσιολογικά από τον οργανισμό. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μικρές δόσεις ιντερλευκίνης-2 (IL-2), ένα άλλο φάρμακο που βοηθά το ανοσοποιητικό σύστημα στην καταπολέμηση ασθενειών όπως ο καρκίνος.

Το Ceplene χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς μαζί με την IL-2 για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου λευχαιμίας που ονομάζεται οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ), η οποία είναι καρκίνος των αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών. Χρησιμοποιείται για τη συντήρηση της ύφεσης (της περιόδου που η ασθένεια είναι σε λιγότερο σοβαρή μορφή ή δεν ανιχνεύεται). Το Ceplene με την IL-2 θα βοηθήσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα να καταπολεμήσει τα τυχόν υπολείμματα καρκινικών κυττάρων μετά από προηγούμενη θεραπεία για καρκίνο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας πρέπει να χρησιμοποιείτε πάντα IL-2 ΚΑΙ Ceplene. Αν έχετε οποιαδήποτε απορία για το Ceplene ή το IL-2, συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Ceplene

Μη χρησιμοποιήσετε το Ceplene

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην ισταμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Αν έχετε σοβαρά καρδιακά προβλήματα.
- Αν λαμβάνετε ένα από τα παρακάτω φάρμακα:
 - Στεροειδή όπως η πρεδνιζόνη και η δεξαμεθαζόνη. Χρησιμοποιούνται για την καταστολή της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοκατασταλτικά) και για τη μείωση της φλεγμονής.
 - Κλονιδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
 - Η₂ αναστολείς όπως η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη ή η νιζατιδίνη που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έλκους του στομάχου, της δυσπεψίας ή του στομαχικού καύσου.
- Αν έχετε λάβει μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων (ένα είδος μεταμόσχευσης μυελού των οστών) από δότη.
- Αν είστε έγκυος.
- Αν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού χρησιμοποιήσετε το Ceplene.

Το Ceplene και η IL-2 δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα. Πρώτα πρέπει να χορηγείται η ένεση IL-2. Το Ceplene πρέπει να χορηγείται με ένεση 1 έως 3 λεπτά αργότερα.

Η ένεση με Ceplene πρέπει να γίνεται αργά στο στρώμα του ιστού κάτω ακριβώς από το δέρμα (υποδορίως) και να έχει διάρκεια 5 έως 15 λεπτών περίπου. Ταχεία ένεση μπορεί να προκαλέσει πτώση της αρτηριακής σας πίεσης και να σας κάνει να αισθανθείτε αδυναμία ή ακόμη και να λιποθυμήσετε.

Θα αρχίσετε τη θεραπεία σας με Ceplene στην κλινική με την επίβλεψη ιατρού. Πρέπει να είστε υπό παρακολούθηση για την αξιολόγηση της ανταπόκρισής σας στη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα ελέγξει την πίεση σας, τους σφυγμούς σας και τη λειτουργία των πνευμόνων σας. Ο γιατρός θα σας υποβάλλει, επίσης, σε ορισμένες αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αν είχατε κάποιες από τις ακόλουθες καταστάσεις, θα τεθείτε υπό παρακολούθηση στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια των επόμενων ημερών θεραπείας ή των επόμενων κύκλων θεραπείας:

- αιμορραγικά έλκη,
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- στένωση των αρτηριών (συστηματική περιφερική αρτηριακή νόσο),
- καρδιακή νόσο (για σοβαρά καρδιακά προβλήματα βλ. παραπάνω «Μη χρησιμοποιήσετε το Ceplene»),
- ιστορικό αυτοάνοσης νόσου (ασθένεια κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στα κύτταρα ή τους ιστούς του ίδιου του σώματος, όπως ο συστηματικός λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή η ψωρίαση).

Αν λαμβάνετε άλλα φάρμακα τα οποία αναφέρονται κάτω από τον τίτλο «Άλλα φάρμακα και Cerplene» ή αν πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση ή κάποια ειδική εξέταση με ακτινογραφία η οποία απαιτεί έγχυση, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Αν έχετε κάποια λοίμωξη ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά. Εάν είχατε κάποια λοίμωξη μέχρι και 14 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας λόγω της οποίας λάβατε φάρμακα για την καταπολέμηση της λοίμωξης (αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά ή αντιικά), ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά.

Αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας, συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Ενδέχεται να εμφανιστεί μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Αν έχετε ηπατικά προβλήματα, συμβουλευθείτε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Ενδέχεται ο γιατρός σας να αλλάξει τη δόση σας.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Cerplene δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους, λόγω της έλλειψης διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Cerplene

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Εάν λαμβάνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, παρακαλείσθε να είστε σίγουροι ότι το συζητήσατε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cerplene. Κάποια από αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cerplene ή χρήζουν ειδικών προφυλάξεων:

- **Στεροειδή** όπως η πρεδνιζόνη και η δεξαμεθαζόνη. Χρησιμοποιούνται για την καταστολή της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοκατασταλτικά) και τη μείωση της φλεγμονής (βλέπε παραπάνω «Μη χρησιμοποιήσετε το Cerplene»).
- **H₂ αναστολείς** όπως η σιμετιδίνη, η ρανιτιδίνη, η φαμοτιδίνη ή η νιζατιδίνη. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του έλκους στομάχου, της δυσπεψίας ή του στομαχικού καύσου (βλέπε παραπάνω «Μη χρησιμοποιήσετε το Cerplene»).
- **Αντιισταμινικά** για την αντιμετώπιση της αλλεργίας.
- Ορισμένα **αντιψυχωσικά** όπως η χλωροπρομαζίνη, η φλουπενθιζόλη, η θειοριδαζίνη, η κλοζαπίνη και η ρισπεριδόνη. Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ψυχικών καταστάσεων.
- **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα** όπως η αμιτρυπτίνη, η ιμιπραμίνη ή **οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης**, όπως η φενελζίνη, η ισοκαρβοξαζίδη, η τρανυλκυπρομίνη ή η μοκλοβεμίδη. Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.
- **Φάρμακα κατά της ελονοσίας ή για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που ευθύνονται για την ασθένεια του ύπνου.**
- **B - αναστολείς** όπως η προπρανολόλη, η μετοπρολόλη, η ατενολόλη. Χρησιμοποιούνται για τη στηθάγχη και τις διαταραχές των καρδιακών παλμών.
- Οποιαδήποτε θεραπεία για την αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης** (για παράδειγμα τα θειαζιδικά διουρητικά [βενδροφλουαζίδη], αναστολείς ΜΕΑ [καπτοπρίλη], ανταγωνιστές του ασβεστίου [νιφεδιπίνη] και οι α-αναστολείς [πραζοσίνη]).

Επίσης, εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε **χειρουργική επέμβαση** ή σε κάποια ειδική **εξέταση με ακτινογραφία** που απαιτεί ένεση, ενημερώστε πρώτα το γιατρό σας ότι λαμβάνετε Cerplene. Κάποια φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε χειρουργικές επεμβάσεις (για παράδειγμα φάρμακα νευρομυϊκού αποκλεισμού και ναρκωτικά αναλγητικά) ή βαφές που χρησιμοποιούνται σε κάποιες ακτινογραφίες, ενδέχεται να επηρεάζουν το φάρμακο αυτό.

Κύηση και θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του Cerplene σε έγκυες γυναίκες. Για το λόγο αυτό, δεν πρέπει να γίνεται θεραπεία με Cerplene και IL-2 κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Τόσο οι άντρες όσο και οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αυτή τη θεραπεία, πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης, καθώς είναι σημαντικό να αποφευχθεί η σύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cerplene και IL-2.

Δεν είναι γνωστό αν το Cerplene εμφανίζεται στο μητρικό γάλα. Για το λόγο αυτό, δεν πρέπει να γίνεται χρήση του Cerplene σε συνδυασμό με την IL-2 κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μην οδηγείτε ή μη χειρίζεστε μηχανήματα για τουλάχιστον 1 ώρα μετά την ένεση με Cerplene, καθώς μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση προκαλώντας ζάλη, ελαφριά ζάλη και θαμπή όραση. Αυτό ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανών.

3. Πώς να πάρετε το Cerplene

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το Cerplene αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Η παρούσα θεραπεία πρέπει να χορηγείται και να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στην οξεία μυελογενή λευχαιμία.

Συνιστώμενη δόση

Εφόσον θα χρησιμοποιείτε την IL-2 και το Cerplene σε συνδυασμένη θεραπεία, παρέχονται πληροφορίες για τη δοσολογία και των δύο φαρμάκων:

Ιντερλευκίνη – 2 (IL-2)

Η IL-2 χορηγείται δύο φορές ημερησίως με υποδόρια ένεση (στο στρώμα του ιστού ακριβώς κάτω από το δέρμα) 1 με 3 λεπτά πριν από την ένεση με Cerplene. Κάθε δόση υπολογίζεται με βάση το σωματικό σας βάρος. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για την ποσότητα και τον τρόπο ένεσης.

Cerplene

Η συνήθης δόση του Cerplene είναι 0,5 mL διαλύματος δύο φορές ημερησίως χορηγούμενη με αργή υποδόρια ένεση (στο στρώμα του ιστού ακριβώς κάτω από το δέρμα).

Το Cerplene πρέπει να χορηγείται 1 έως 3 λεπτά μετά από τη χορήγηση της IL-2.

Τα δύο φάρμακα, η IL-2 και το Cerplene, χορηγούνται με ένεση δύο φορές την ημέρα. Μεταξύ των ενέσεων πρέπει να μεσολαβεί ελάχιστο διάστημα 6 ωρών.

Περίοδοι θεραπείας και περίοδοι διακοπής θεραπείας

Η θεραπεία με IL-2 και Cerplene διαρκεί για 81 εβδομάδες και είναι κυκλική.

- Για τις πρώτες 18 εβδομάδες: Θα χρησιμοποιείτε την IL-2 και το Cerplene καθημερινά για 3 εβδομάδες, στη συνέχεια θα διακόψετε τη θεραπεία για 3 εβδομάδες (καθόλου θεραπεία).
- Για τις επόμενες 63 εβδομάδες: Θα χρησιμοποιείτε την IL-2 και το Cerplene καθημερινά για 3 εβδομάδες, στη συνέχεια θα διακόψετε τη θεραπεία για 6 εβδομάδες (καθόλου θεραπεία).

Πώς να κάνετε την ένεση Cerplene μόνοι σας

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν πιο βολικό για σας αν κάνατε τις ενέσεις με IL-2 και Ceplene μόνος σας.

Ο γιατρός σας ή η νοσηλεύτρια θα σας δείξουν πως να κάνετε την ένεση στον εαυτό σας. Μην προσπαθήσετε να κάνετε την ένεση μόνος σας αν δεν εκπαιδευτείτε από εξειδικευμένο επαγγελματία.

Συνιστάται να βρίσκεται πάντα κάποιος κοντά σας όταν κάνετε την ένεση του φαρμάκου, για παράδειγμα ένα ενήλικο μέλος της οικογένειας, ένας φίλος ή κάποιος που σας φροντίζει, ο οποίος θα μπορούσε να σας βοηθήσει στην περίπτωση που αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμήσετε.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο που μπορείτε να κάνετε την ένεση μόνος σας, παρακαλούμε να διαβάσετε την παράγραφο «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗ ΜΕ CEPLENE» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας προτείνει τη χρήση σύριγγας με αντλία για να ρυθμίσετε την ένεση του Ceplene. Αν χρησιμοποιείτε σύριγγα με αντλία, πρέπει να συμβουλευθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή και να τηρήσετε τις εκπαιδευτικές συμβουλές του γιατρού ή της νοσηλεύτριάς σας.

Αν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Ceplene από την κανονική

Πρέπει να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό ακριβώς όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Αν κατά λάθος λάβετε μεγαλύτερη δόση από αυτήν που σας συνέστησαν, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ceplene

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Συνεχίστε τη θεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες που έχετε λάβει από το γιατρό σας. Εάν ξεχάσατε κάποια από τις ημερήσιες δόσεις σας, συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ceplene

Εάν θέλετε να σταματήσετε τη λήψη του Ceplene θα πρέπει να συμβουλευτείτε το γιατρό σας εκ των προτέρων. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σταματήσει να παίρνετε το Ceplene με δική σας απόφαση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται όταν γίνεται χρήση του Ceplene σύμφωνα με το παρόν φύλλο οδηγιών

Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση) μπορεί να παρουσιαστεί πολύ συχνά και μπορεί να προκαλέσει ζάλη και λιποθυμία. Εάν παρατηρήσετε σοβαρή πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά τη χρήση του Ceplene, παρακαλούμε επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως ή τουλάχιστον πριν από την περαιτέρω χορήγηση ενέσεων Ceplene.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Αύξηση του αριθμού ορισμένων τύπων λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (ηωσινοφιλία) και

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Πονοκέφαλος και ζάλη
- Αλλοίωση της γεύσης (δυσγευσία)
- Γρήγοροι καρδιακοί παλμοί (ταχυκαρδία)
- Έξαψη
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Ναυτία, δυσπεψία και διάρροια
- Εξάνθημα
- Πόνοι των αρθρώσεων και των μυών (αρθραλγία και μυαλγία)
- Ερεθισμός και κοκκίωμα του δέρματος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, πυρετός (πυρεξία), ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, αίσθηση θερμού, αντίδραση της θέσης ένεσης, κνησμός στο σημείο της ένεσης, συμπτώματα γρίπης, ρίγη, φλεγμονή στο σημείο της ένεσης και πόνος.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (λευκοπενία)
- Μείωση του αριθμού ενός ορισμένου τύπου λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία)
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονία)
- Απώλεια της όρεξης (ανορεξία)
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Αίσθημα παλμών της καρδιάς
- Ρινική συμφόρηση
- Έμετος, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα (κοιλιακό άλγος), ξηροστομία
- Φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα)
- Φούσκωμα της κοιλιάς (κοιλιακή διάταση)
- Μη κανονική ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα), αυξημένη εφίδρωση (υπεριδρωσία), εφίδρωση τη νύχτα και φαγούρα (κνησμός).
- Πόνοι στα άκρα και στην πλάτη
- Κνίδωση, μελάνιασμα, εξάνθημα και οίδημα στο σημείο της ένεσης, αδυναμία (εξασθένηση) και πόνος στο στήθος.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη χρήση του Cerplene σε άλλους τύπους θεραπειών:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ξηροδερμία
- Άγχος
- Αίσθηση γενικής δυσφορίας ή ταραχής
- Συσσώρευση υγρών στο σώμα, ιδιαίτερα στα πόδια (οίδημα)
- Απώλεια βάρους

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- Το σώμα σας δεν παράγει αρκετή θυροξίνη, μία χημική ουσία του σώματος που ονομάζεται ορμόνη (υποθυρεοειδισμός)
- Μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Ξήρανση του σώματος (αφυδάτωση)
- Κατάθλιψη
- Κνησμός (φαγούρα), αιμωδία, μούδιασμα του δέρματος (παραισθησία)
- Εξάψεις
- Συριγμός
- Δυσκοιλιότητα, πρησμένο στομάχι, ερεθισμός στο στόμα
- Πόνος και σχηματισμός πρόσθετων ιστών στο δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ceplene

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Ceplene μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

Το διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Μην πετάτε τα φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ceplene

- Η δραστική ουσία είναι η διυδροχλωρική ισταμίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,5 mg διυδροχλωρικής ισταμίνης σε διάλυμα των 0,5 mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι ύδωρ για ενέσιμα και χλωριούχο νάτριο, και επίσης μπορεί να περιέχει υδροξείδιο του νατρίου και/ή υδροχλωρικό οξύ για τη ρύθμιση του pH.

Εμφάνιση του Ceplene και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Ceplene είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό. Περιέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με γκρίζο ελαστικό πώμα εισχώρησης και κυανό κάλυμμα αλουμινίου με αυτοαποσπώμενη σφράγιση ασφαλείας.

Το Ceplene διατίθεται σε συσκευασίες των 14 φιαλιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι, λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, δεν έχει καταστεί δυνατό να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗ ΜΕ CEPLENE

Το τμήμα αυτό περιέχει πληροφορίες για το πώς να κάνετε την ένεση Ceplene στον εαυτό σας.

Για γενικές πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τη χρήση του Ceplene και της IL-2, παρακαλούμε να διαβάσετε την παράγραφο 3, «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ceplene».

Διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες. Είναι σημαντικό να μην προσπαθήσετε να κάνετε την ένεση μόνος/η σας αν δεν έχετε προηγουμένως εκπαιδευτεί από το γιατρό ή τη νοσηλεύτριά σας. Αν δεν είστε σίγουροι για τον τρόπο που πρέπει να κάνετε την ένεση ή έχετε άλλες απορίες, συμβουλευθείτε το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας.

Αν αισθανθείτε λιποθυμία ή ζάλη κατά τη διάρκεια των ενέσεων ή μετά τις ενέσεις, ενημερώστε το γιατρό σας πριν επιχειρήσετε την επόμενη ένεση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη διάρκεια της ολοκλήρωσης της ένεσης ή να αλλάξει τη δόση σας.

Θα πρέπει να λάβετε το Ceplene και την IL-2 δύο φορές ημερησίως με υποδόρια ένεση (στον ιστό κάτω από το δέρμα), σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας.

Πρώτα, πρέπει να κάνετε πάντα την ένεση με IL-2. Το Ceplene πρέπει να χορηγείται με ένεση **1 έως 3 λεπτά αργότερα**.

Το Ceplene δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα προϊόντα και δεν πρέπει να αραιώνεται.

Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με IL-2.

Συνιστάται να **βρίσκεται πάντα κάποιος κοντά σας όταν κάνετε την ένεση του Ceplene**, για παράδειγμα ένα ενήλικο μέλος της οικογένειας, ένας φίλος ή κάποιος που σας φροντίζει, ο οποίος θα μπορούσε να σας βοηθήσει στη περίπτωση που αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμήσετε.

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΕΝΕΣΗ ΜΕ CEPLENE

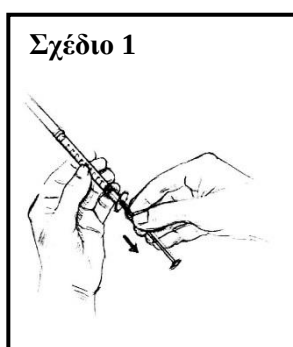
Για να ετοιμάσετε μια δόση με Ceplene θα χρειαστείτε τα παρακάτω:

- 1 φιαλίδιο με διάλυμα Ceplene (0,5 mL)
- Μια αποστειρωμένη διαβαθμισμένη σύριγγα με βελόνα
- 1 μαντηλάκι με αλκοόλη

Μέθοδος

1. Πάρτε 1 φιαλίδιο από το κουτί. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) στην ετικέτα του φιαλιδίου.
2. Μη χρησιμοποιήσετε αν η ημερομηνία έχει ξεπεράσει την τελευταία μέρα του μήνα που αναγράφεται.

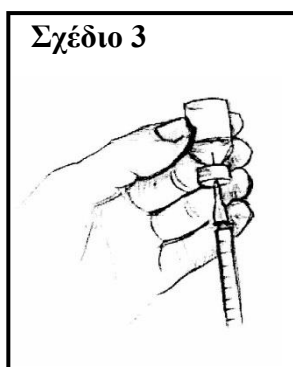
3. Πλύνετε τα χέρια σας καλά με νερό και σαπούνι.
4. Ελέγξτε ξανά την ετικέτα του φιαλιδίου για να σιγουρευτείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό φάρμακο. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Αν δεν έχει τα παραπάνω χαρακτηριστικά, χρησιμοποιήστε ένα άλλο φιαλίδιο και ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
5. Αφαιρέστε το πλαστικό κάλυμμα από το φιαλίδιο, ώστε να αποκαλυφθεί ο εσωτερικός ελαστικός δακτύλιος.
6. Καθαρίστε το ελαστικό μέρος του πώματος εισχώρησης με αλκοόλη. Μην αγγίζετε το πώμα με τα χέρια σας.
7. Πάρτε την αποστειρωμένη σύριγγα. Παρατηρήστε τα αριθμημένα σημεία σε αυτή. Κάθε σημείο (0,1, 0,2, 0,3, κ.λπ.) αντιστοιχεί σε ένα δέκατο του χιλιοστόλιτρου (0,1 mL). Με τη βελόνα καλυμμένη, τραβήξτε το έμβολο ώστε να εισέλθει αέρας στη σύριγγα, στο επίπεδο (αριθμό των χιλιοστόλιτρων) που σας έχει υποδείξει ο γιατρός. **Βλ. Σχέδιο 1.**



8. Βγάλτε το κάλυμμα της βελόνας. Τοποθετήστε το φιαλίδιο πάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια, εισάγετε τη βελόνα μέσω του ελαστικού πώματος εισχώρησης μέσα στο φιαλίδιο.
9. Πιέστε το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω ώστε να περάσει ο αέρας στο φιαλίδιο. **Βλ. Σχέδιο 2.**



10. Κρατώντας το φιαλίδιο και τη σύριγγα μαζί, αναποδογυρίστε το φιαλίδιο. Προσαρμόστε τη σύριγγα έτσι ώστε η άκρη της βελόνας να είναι λίγο πιο πάνω από το ελαστικό πώμα εισχώρησης αλλά να εξακολουθεί να βρίσκεται μέσα στο διάλυμα. **Βλ. Σχέδιο 3.**



11. Τραβήξτε το έμβολο αργά προς τα πίσω ώστε να εισέλθει το διάλυμα μέσα στη σύριγγα και να γεμίσει στο επίπεδο (αριθμό χιλιολitrων) που σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας. Αν εμφανιστούν φυσαλίδες στη σύριγγα, ωθήστε το διάλυμα πίσω στο φιαλίδιο και μετά τραβήξτε το πάλι.
12. Βγάλτε τη βελόνα από το φιαλίδιο. Μην αφήσετε τη σύριγγα κάτω ή τη βελόνα να ακουμπήσει σε οτιδήποτε.
13. Επανατοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας. Τοποθετήστε τη σύριγγα σε μια καθαρή επίπεδη επιφάνεια.
14. Μέσα στο φιαλίδιο μπορεί να παραμείνει μικρή ποσότητα διαλύματος. Επιστρέψτε το φιαλίδιο στο φαρμακοποιό σας για απόρριψη.
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το φιαλίδιο του Ceplene περιέχει πλεόνασμα για τη διευκόλυνση της εξαγωγής μίας εφάπαξ δόσης των 0,5 mL.
15. Ελέγξτε εκ νέου τη σύριγγα για να σιγουρευτείτε ότι έχετε τραβήξει τη σωστή ποσότητα φαρμάκου.
16. Πάρτε τη σύριγγα και ακολουθήστε τις παρακάτω «ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΗ».

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΕΝΕΣΗ

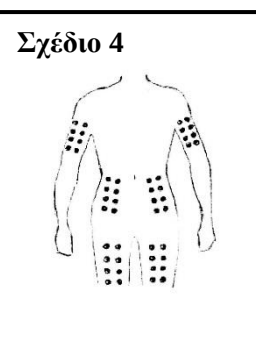
Συνήθως πρέπει να λαμβάνετε δύο δόσεις των 0,5 mL την ημέρα, εκτός αν ο γιατρός σας έχει υποδείξει μικρότερη δόση.

Για την ένεση θα χρειαστείτε τα παρακάτω:

- 1 έτοιμη σύριγγα για την ένεση της IL-2 (ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της IL-2 και στις οδηγίες του γιατρού σας).
- 1 έτοιμη σύριγγα με Ceplene
- Μαντηλάκια με αλκοόλη
- Ένα χρονόμετρο, ή ρολόι με δεύτερο δείκτη.
- Ένα δοχείο κατάλληλο για την ασφαλή απόρριψη των συριγγών.

Μέθοδος

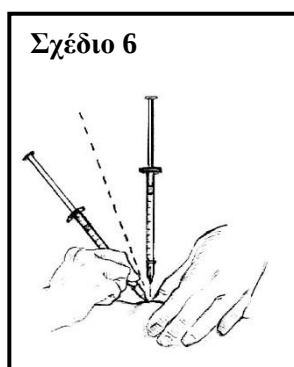
1. Βρείτε έναν άνετο χώρο, με καλό φωτισμό όπου μπορείτε να καθίσετε και να ξαπλώσετε. Τοποθετήστε κοντά σας τις ήδη έτοιμες ενέσεις με IL-2 και Ceplene και ένα μαντηλάκι εμποτισμένο με αλκοόλη. Είναι πολύ σημαντικό για την ασφάλειά σας να κάθεστε έτσι ώστε να μπορείτε να ακουμπήσετε πίσω ή να ξαπλώσετε την ώρα που πραγματοποιείτε τις ενέσεις.
2. Κάνετε την ένεση της IL-2 σύμφωνα με τις οδηγίες που σας έχουν δοθεί.
3. Περιμένετε για 1 έως 3 λεπτά.
4. Αποφασίστε το σημείο που θα ενέσετε το Ceplene. Μπορείτε να επιλέξετε το εσωτερικό ή το εξωτερικό μέρος των μοιρών, τους βραχίονες ή το στομάχι. **Το Ceplene και η IL-2 δεν πρέπει να χορηγούνται στην ίδια περιοχή.** Για παράδειγμα, αν κάνετε την ένεση με IL-2 στο αριστερό χέρι, θα μπορούσατε να κάνετε την ένεση με Ceplene στον αριστερό ή στον δεξιό μηρό, στο στομάχι, ή το δεξί χέρι. Πάντα να εναλλάσσετε το σημείο που κάνετε την ένεση. Για τα πιθανά σημεία ένεσης, βλ. **Σχέδιο 4**



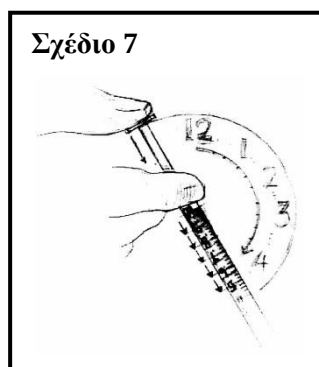
5. Γυμνώστε την περιοχή που επιλέγετε. Χρησιμοποιείτε ένα μαντηλάκι εμποτισμένο με αλκοόλη για τον καθαρισμό της. Αφήστε την περιοχή να στεγνώσει για 10 δευτερόλεπτα.
6. Με τον αντίχειρα και το δείκτη τσιμπήστε ελαφρά και ανασηκώστε το δέρμα στο σημείο που επιλέξατε. **Βλ. Σχέδιο 5.**



7. Κρατήστε τη βελόνα είτε κατακόρυφα (90°) είτε σε γωνία 45° με το δέρμα και με μια γρήγορη κίνηση πιέστε τη βελόνα στο δέρμα μέχρι εκεί που φτάνει. Η βελόνα πρέπει να εισέλθει στον υποδόριο ιστό, αλλά όχι σε κάποιο από τα αιμοφόρα αγγεία κάτω από το δέρμα. **Βλ. Σχέδιο 6.**



8. Τραβήξτε ελαφρώς το έμβολο πίσω. **Αν εμφανιστεί αίμα μην κάνετε την ένεση με Cerplene διότι σημαίνει ότι η βελόνα εισήλθε σε αιμοφόρο αγγείο.** Βγάλτε και απορρίψτε τη σύριγγα σύμφωνα με τις οδηγίες. Με νέα υλικά αρχίστε τη διαδικασία από την αρχή, ακόμη και αν έχουν περάσει περισσότερα από 3 λεπτά μετά την ένεση με IL-2.
9. Παρατηρήστε τα αριθμημένα σημεία σε κάθε σύριγγα. Κάθε σημείο (0,1, 0,2, 0,3, κ.λπ.) αντιστοιχεί σε ένα δέκατο του χιλιοστόλιτρου (0,1 mL).
10. Πιέστε το έμβολο της σύριγγας και αδειάστε ένα δέκατο του χιλιοστόλιτρου (0,1 mL) ανά λεπτό, ή πιο αργά, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. **Βλ. Σχέδιο 7.**



11. **Ποτέ μην κάνετε την ένεση με Cerplene γρηγορότερα ή μην αδειάζετε τη σύριγγα αμέσως.**
12. Όταν η σύριγγα αδειάσει, απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα σας.
13. Πιέστε απαλά ένα μαντηλάκι με αλκοόλη πάνω στο σημείο της ένεσης χωρίς να το τρίψετε.
14. **Παραμείνετε καθισμένοι ή ξαπλωμένοι για 20 λεπτά** μετά την ένεση με Cerplene.
15. Απορρίψτε τη σύριγγα στο κατάλληλο δοχείο σύμφωνα με τις οδηγίες.