

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Serlene 0,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един флакон 0,5 ml от разтвора съдържа 0,5 mg хистаминов дихидрохлорид (histamine dihydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор  
Бистър, безцветен воден разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Поддържащата терапия с Serlene е показана при възрастни пациенти с остра миелоидна левкемия (ОМЛ) в период на първа ремисия, лекувани едновременно с интерлевкин-2 (IL-2). Ефикасността на Serlene не е доказана напълно при пациенти на възраст над 60 години.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Поддържащата терапия с Serlene трябва да се прилага след приключване на консолидиращата терапия при пациенти, лекувани едновременно с IL-2, под наблюдението на лекар с опит в лечението на остра миелоидна левкемия.

#### Дозировка

За указания за дозирането на Serlene в комбинация с IL-2, вижте по-долу.

#### Интерлевкин-2 (IL-2)

IL-2 се прилага два пъти дневно под формата на подкожна инжекция, 1 до 3 минути преди приложението на Serlene; всяка доза IL-2 е 16 400 IU/kg (1 µg/kg).

Интерлевкин-2 (IL-2) се предлага на пазара като рекомбинантен IL-2; алдеслевкин. Дадените в точка 6.6 указания за отпускане и съхранение са специфични за алдеслевкин.

## Ceplene

0,5 ml от разтвора са достатъчни за единична доза (вж. точка 6.6).

Ceplene се прилага 1 до 3 минути след всяка инжекция IL-2. Дозите от 0,5 ml Ceplene се инжектират бавно в продължение на 5-15 минути.

### *Терапевтични цикли*

Ceplene и IL-2 се прилагат в продължение на 10 терапевтични цикъла: всеки от тях се състои от период на терапия с продължителност 21 дни (3 седмици), последван от период без терапия с продължителност три или шест седмици.

За цикли 1-3 всеки цикъл се състои от 3 седмици терапия, последвани от 3-седмичен период без терапия. За цикли 4-10 цикълът се състои от 3 седмици терапия, последвани от 6-седмичен период без терапия.

Препоръчителната схема на прилагане е представена в таблици 1 и 2.

**Таблица 1:** За терапевтични цикли 1-3 с Ceplene и IL-2

Номер на седмица (с)*			Терапия*
Цикъл 1	Цикъл 2	Цикъл 3	
<b>с.1 до с.3</b> (Дни 1-21)	<b>с.7 до с.9</b> (Дни 1-21)	<b>с.13 до с.15</b> (Дни 1-21)	IL-2 16 400 IU/kg, последван от 0,5 ml Ceplene. Два пъти дневно.
<b>с.4 до с.6</b>	<b>с.10 до с.12</b>	<b>с.16 до с.18</b>	Почивка от терапията (3 седмици)

\* Вижте промени в дозировката за изменения в дозата и режима на прилагане на дозите

**Таблица 2:** За терапевтични цикли 4-10 с Ceplene и IL-2, също като при таблица 1, с изключение на номера на циклите и продължителността на почивките

Номер на седмица (с)*							Терапия *
Цикли							
4	5	6	7	8	9	10	
<b>с.19</b> <b>до</b> <b>с.21</b>	<b>с.28</b> <b>до</b> <b>с.30</b>	<b>с.37</b> <b>до</b> <b>с.39</b>	<b>с.46</b> <b>до</b> <b>с.48</b>	<b>с.55-</b> <b>до</b> <b>с.57</b>	<b>с.64</b> <b>до</b> <b>с.66</b>	<b>с.73</b> <b>до</b> <b>с.75</b>	IL-2 16 400 IU/kg, последван от 0,5 ml Ceplene. Два пъти дневно.
<b>с.22</b> <b>до</b> <b>с.27</b>	<b>с.31</b> <b>до</b> <b>с.36</b>	<b>с.40</b> <b>до</b> <b>с.45</b>	<b>с.49</b> <b>до</b> <b>с.54</b>	<b>с.58</b> <b>до</b> <b>с.63</b>	<b>с.67</b> <b>до</b> <b>с.72</b>	<b>с.76</b> <b>до</b> <b>с.81</b>	Почивка от терапията (6 седмици)

\* Вижте промени в дозировката за изменения в дозата и режима на прилагане на дозите

### Промени в дозировката

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за очакваните симптоматични нежелани реакции и лабораторни промени, свързани с това лечение. Дозите Ceplene и IL-2 трябва да се променят при необходимост на базата на индивидуалната поносимост на пациента към лечението.

Препоръчва се промените в дозите да се извършват в ранния стадий на лечението.

Намаляването на дозата може да бъде с временен или постоянен характер.

Ако възникне свързана с Ceplene токсичност (напр. хипотония, главоболие), времето за инжектиране може да се увеличи от 5 на максимум 15 минути.

#### *За пациенти с токсични събития степен 1*

Не се препоръчва промяна в дозата освен при неврологична токсичност степен 1 и генерализиран токсичен дерматит степен 1. Обърнете се към съответните точки по-долу за препоръките за дозата при тези токсични събития степен 1:

#### *За пациенти с неврологична токсичност степен 1-4*

- за токсичност степен от 1 до 3, терапията трябва да се преустанови до достигане на токсично събитие от нулева степен. След това, може да се възобнови при 20% намаляване на дозите Cerlone и IL-2.
- за токсичност степен 4, трябва да се обсъди преустановяване на терапията.

#### *За пациенти с генерализиран токсичен дерматит степен 1-4*

- за токсичност степен 1, терапията трябва да се отложи за 48 часа или дотогава, докато симптомите отзвучат. След това може да се възобнови при пълната доза Cerlone, но при 20% по-ниска доза IL-2.
- за токсичност степен 2, дозата IL-2 трябва да се намали с 50% и да се увеличи отново до пълната доза, само ако симптомите не се появят отново. Дозите Cerlone и IL-2 трябва да бъдат разделени от интервал от 60 минути, който трябва да се поддържа по време на цялата терапия.
- за токсичност степен 3 и 4, терапията трябва да се преустанови и да не се подновява до отзвучаване на симптомите. Терапията може да продължи само след преценка на съотношението полза/риск за конкретния пациент.

#### *За пациенти с токсичност степен 2 (вкл. по отношение на сърдечната функция, бъбречна и чернодробна токсичност)*

- терапията трябва да се преустанови до връщане на събитието до степен 1.
- времето за инжектиране на дозата Cerlone трябва да се удължи до максимум 15 минути.
- при кардиологична, чернодробна или бъбречна токсичност дозите и на Cerlone, и на IL-2 трябва да се намалят с 20%.

#### *За пациенти с токсичност степен 3 и 4 (вкл. хипотония и аритмия)*

- терапията трябва да се преустанови до отзвучаване на събитието. Максимално забавяне с един терапевтичен цикъл може да се обсъди до отзвучаване на събитията от степен 3 и 4.

#### *При персистиране на хипотонията, главоболието, аритмията, токсичността за сърцето, черния дроб и бъбреците*

- времето за инжектиране на дозата Cerlone трябва да се удължи максимум до 15 минути.
- дозите Cerlone и IL-2 трябва да се намалят с 20%.

#### *Висока температура*

- IL-2 може да се преустанови за 24 часа и след това да започне отново при 20% по-ниска доза.

#### *Патологични промени в броя на левкоцитите*

- дозата IL-2 може да се намали с 20% за оставащото време на терапията и ако при следващия цикъл, броят на левкоцитите е отново патологично променен, препоръчва се трайно намаляване на дозата IL-2.

#### *Локализиран токсичен дерматит*

- терапията трябва да се преустанови до отзвучаване на симптомите. Може да започне отново чрез прилагане на Cerlone с пълна доза, а IL-2 – при 50% намалена доза.

## Специални популации

### *Пациенти в старческа възраст*

Ефикасността на Serlene не е напълно доказана при пациенти на възраст над 60 години.

### *Бъбречно увреждане*

Пациентите с бъбречно увреждане могат да проявят по-голяма чувствителност към хипотензивния ефект на Serlene. Въпреки че степента на бъбречното увреждане не оказва видим ефект върху фармакокинетиката на Serlene, препоръчва се при пациенти с тежка бъбречно увреждане препаратът да се прилага с повишено внимание. При пациенти с бъбречно увреждане, обикновено не се налага намаляване на дозата Serlene.

### *Чернодробно увреждане*

Serlene трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Плазмените нива на Serlene са по-високи при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане и тези групи пациенти са по-склонни към тахикардия и по-ниско кръвно налягане след приложение на Serlene в сравнение с пациентите с нормална или слабо засегната чернодробна функция. Чрез плазмените нива на лекарството обаче не може да се прогнозира нежеланите реакции и действието не корелира тясно с лекарствената експозиция. Не се изисква намаляване на дозата Serlene при пациенти с чернодробно увреждане, но въпреки това, при тях се изисква повишено внимание.

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Serlene при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

## Начин на приложение

Serlene е само за подкожно приложение.

Една до 3 минути след приключване на подкожното прилагане на П-2, Serlene трябва да се въведе чрез бавна подкожна инжекция със скорост, не по-голяма от 0,1 ml (0,1 mg хистаминов дихидрохлорид) в минута. Обичайното време за прилагане на дозата от 0,5 ml Serlene е 5 минути. С оглед намаляване на евентуални нежелани реакции, времето за прилагане може да бъде максимално удължено до 15 минути, вижте по-долу. Serlene може да се приложи чрез амбулаторен инфузионен перфузор или чрез контролирана ръчна подкожна инжекция със спринцовка и хронометър.

Първата доза Serlene и П-2 в първия ден от първия цикъл на лечение трябва да се въведе в клинични условия под лекарско наблюдение. През този първи ден пациентът трябва да се следи за жизнените показатели – пулс, кръвно налягане и дихателна честота. Ако пациентът усеща съществена промяна в тези показатели, лекарят трябва да оцени състоянието на пациента, и да продължи да следи жизнените показатели; такива пациенти трябва да се наблюдават и при следващите терапии.

Следващите инжекции на Serlene могат да се правят от самите пациенти в домашни условия, но само от такива пациенти, които демонстрират разбиране на необходимите предпазни мерки и притежават умения за самоинжектиране в достатъчна степен.

Препоръчително е инжектирането да става под наблюдението на възрастен член на семейството, приятел или някой, който е ангажиран с грижата за пациента и е в състояние да реагира правилно, ако се появят признаци или симптоми на хипотония.

Предпочитаните области за инжектиране на лекарството са бедрата и коремната област. Serlene не трябва да се инжектира в същата анатомична зона като IL-2.

Двукратното дневно прилагане на IL-2 и Serlene трябва да има интервал от минимум 6 часа. Пациентите трябва да останат в състояние на покой в продължение на 20 минути след инжектиране на Serlene.

За указания относно реконституирането и разреждането на интерлевкин-2 (алдеслевкин) преди приложение вижте КХП на предлагания на пазара IL-2.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти със сериозно компрометирана сърдечна функция, т.е. клас III/IV по NYHA.
- Пациенти на системна стероидна терапия, терапия с клонидин и H<sub>2</sub> блокери.
- Пациенти, получили алогенна присадка на костен мозък.
- По време на бременност.
- По време на кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Serlene трябва да се приложи 1 до 3 минути след IL-2, но никога едновременно с него. Бързото подкожно инжектиране или вътресъдово инжектиране може да доведе до тежка хипотония, тахикардия или синкоп.

Терапията с Serlene в комбинация с IL-2 трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с декомпенсирана сърдечна функция. Пациентите със сърдечно заболяване трябва да се оценят за камерна фракция на изтласкване с ехокардиограф или нуклеарен стрес тест и след това да бъдат лекувани с повишено внимание.

По време на терапията пациентите трябва да бъдат наблюдавани за евентуални клинични усложнения вследствие на хипотонията или хиповолемията. Serlene трябва да се прилага в клинични условия под лекарско наблюдение през първия ден от началния терапевтичен цикъл. Наблюдението на пациента в този първи ден трябва да включва проследяване на жизнените показатели – пулс, кръвно налягане и дихателна честота.

По време на следващите терапевтични дни или цикли пациентите трябва да се наблюдават дотогава, докато продължават да получават сериозни промени в жизнените показатели по време на прилагане на Serlene. Ако при последващи терапевтични цикли се наблюдават значителна хипотония или свързани с нея симптоми, трябва да се започне намаляване на дозата и, ако е необходимо, прилагане в болнични условия, докато отговорът на терапията позволи отново лечение в домашна среда.

Към пациентите със следните заболявания трябва да се подходи с повишено внимание: симптоматична периферна артериална болест, минала или активна пептична или езофагеална язвена болест с анамнеза за кървене, клинично значима бъбречна болест и инсулт в рамките на последните 12 месеца. Където е уместно, трябва да се обсъди едновременна терапия с инхибитор на протонната помпа.

Пациенти с клинично значими инфекции, изискващи антибактериално, антимикотично или антивирусно лечение, или завършили антиинфекциозна терапия 14 дни преди началото на настоящата терапия, трябва да се лекуват с повишено внимание, освен ако антибиотиците и противовирусните средства не са били давани с профилактична цел.

Пациенти с анамнеза за аутоимуно заболяване (вкл. системен лупус, възпалително заболяване на червата, псориазис и ревматоиден артрит) трябва да се лекуват с повишено внимание. Препоръчва се проследяване на лабораторните резултати, вкл. на стандартните хематологични и биохимични изследвания на кръвта.

Пациентите на терапия със следните лекарствени продукти трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точка 4.5):

- бета блокери или други антихипертензивни средства
- $H_1$  блокери и невролептици (антипсихотични средства) със способност да блокират  $H_1$  рецепторите
- трициклични антидепресанти, които могат да притежават способност да блокират  $H_1$  и  $H_2$  рецепторите
- инхибитори на моноаминооксидазата и антималярни и антитрипанозомни средства
- невромускулни блокери, наркотични аналгетици и някои контрастни вещества.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Макар че дозите се различават, при прилагане на Serlene заедно с ПЛ-2 лекарят трябва да се обърне към кратката характеристика на продукта (КХП) на ПЛ-2 и да има предвид съответните лекарствени взаимодействия.

$H_2$ -рецепторни антагонисти с имидазолов пръстен, подобни на хистамина, напр. циметидин, системни стероиди и клонидин, не трябва да се прилагат по време на терапия с Serlene (вж. точка 4.3).

Бета блокери и други антихипертензивни средства трябва да се прилагат с повишено внимание по време на терапията с Serlene. Едновременното приложение на лекарствени средства с кардиотоксичен или хипотензивен ефект може да засили токсичността на Serlene.

$H_1$  блокери (антихистамини) или невролептици (антипсихотични средства) със способност да блокират  $H_1$  рецепторите, които могат да намалят ефикасността на Serlene, трябва да се избягват.

Трицикличните антидепресанти могат да имат способност да блокират  $H_1$  и  $H_2$  рецепторите и трябва да се избягват.

Инхибиторите на моноаминооксидазата, антималярните и антитрипанозомните средства могат да изменят метаболизма на Serlene и трябва да се избягват (вж. точка 4.4).

Има данни, че невромускулните блокери, наркотичните аналгетици и различни контрастни вещества могат да индуцират освобождаването на ендогенен хистамин; следователно при пациенти, подложени на диагностични или хирургични процедури трябва да се отчита кумулативният ефект на терапията с Serlene преди началото на процедурата (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и сексуално активните мъже трябва да използват ефективни контрацептивни методи по време на терапия с Serlene и ПЛ-2.

##### Бременност

За Serlene няма клинични данни за случаи на експозиция по време на бременност.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, но само при дози, токсични за майката, и не показват преки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното

развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). По време на бременност не трябва да се прилага Cerlone заедно с IL-2.

### Кърмене

Не е известно дали хистаминът се излъчва в майчината кърма. Не са правени проучвания върху животни, но при токсични за майката дози при плъхове се наблюдава слаба токсичност при потомството в ранния период на лактация (вж. точка 5.3). По време на кърмене не трябва да се прилага Cerlone заедно с IL-2.

За информацията относно бременност и кърмене при прилагане на IL-2 вижте КХП на IL-2.

### Фертилитет

Липсват клинични данни за влиянието на Cerlone върху фертилитета. Проучвания при животни не показват нежелани реакции по отношение на фертилитета, с изключение на леко редуциране на броя на имплантациите и на жизнеспособните фетуси (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Cerlone повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Приложението на Cerlone може да предизвика хипотония и да доведе до световъртеж, замаяност и замъглено зрение. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини поне 1 час след приложение на Cerlone.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Съобщава се, че нежеланите реакции са поне вероятно свързани с терапията с IL-2 и Cerlone при почти всички пациенти в проучвания при ОМЛ.

Най-честите нежелани реакции, възникнали при най-малко 30% от пациентите на терапия с IL-2 и Cerlone (изброени по низходящ ред на честотата), са: зачервяване, главоболие, умора, гранулом на мястото на инжектиране, пирексия и еритема на мястото на инжектиране.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, считани за поне вероятно свързани с терапията с IL-2 с ниски дози и Cerlone при проучвания при остра миелоидна левкемия (n=280 за терапевтичното рамо на IL-2 и Cerlone), са изброени по-долу по системо-органни класове и честота. В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определя като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

<b>Системо-органен клас</b>	<b>Нежелана реакция</b>	<b>Честота</b>
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища	Много чести
	пневмония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	еозинофилия, тромбоцитопения	Много чести
	левкопения, неутропения	Чести
Нарушения на метаболизма и	<u>анорексия</u>	Чести



храненето		
Психични нарушения	<u>безсъние</u>	Чести
Нарушения на нервната система	главоболие, световъртеж, дисгеузия	<u>Много чести</u>
Сърдечни нарушения	тахикардия	Много чести
	сърцебиене	Чести
Съдови нарушения	зачервяване, хипотония	<u>Много чести</u>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	кашлица, диспнея	<u>Много чести</u>
	назална конгестия	Чести
Стомашно-чревни нарушения	гадене, диспепсия, диария повръщане, болки в горната коремна област, сухота в устата, гастрит, раздуване на корема	<u>Много чести</u>
		Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив еритема, засилено потоотделяне, нощни изпотвявания, сърбеж	<u>Много чести</u>
		Чести
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, миалгия	Много чести
	<u>болки в крайниците и кръста</u>	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	гранулом на мястото на инжектиране, умора, пирексия, еритема на мястото на инжектиране, горещи вълни, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, грипоподобно заболяване, втрисане, възпаление на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране уртикария на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, слабост, болки в гърдите	Много чести
		<u>Чести</u>

#### Други онкологични (тумори в напреднал стадий) проучвания

В други клинични проучвания са изследвани Cerlene и ниски дози IL-2 при различни дози (1 mg хистаминов дихидрохлорид два пъти дневно) и с различни схеми на прилагане на ниски дози IL-2 и интерферон-алфа. Следните нежелани реакции, непосочени по-горе, са поне вероятно свързани с проучваното лекарство:

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>анемия</u>	Чести
Нарушения на ендокринната система	<u>придобит хипотиреоидизъм</u>	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит дехидратация	Много чести Чести
Психични нарушения	тревожност депресия	Много чести Чести
Нарушения на нервната система	парестезии	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	<u>световъртеж</u>	Чести
Съдови нарушения	<u>горещи вълни</u>	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>хрипове</u>	Чести
Стомашно-чревни нарушения	<u>запек, раздуване на корема, стоматит</u>	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	суха кожа	<u>Много чести</u>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	отпадналост, периферен оток фиброза на мястото на инжектиране, болки	Много чести Чести
Изследвания	намалено тегло	<u>Много чести</u>

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

#### **4.9 Предозиране**

Приложението на Cerplene или IL-2 чрез бърза инфузия или вътресъдово при дози, по-високи от одобрените, може да засили свързаните с Cerplene нежелани реакции.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, други имуностимулатори; АТС код: L03AX14.

#### Механизъм на действие

Cerplene/IL-2 е имунна терапия, която има за цел индуциране на имуномедирано унищожаване на остатъчните миелоидни левкемични клетки, като по този начин предотвратява рецидив на заболяването. Ролята на Cerplene е да защитава лимфоцитите, в частност НК клетките и Т клетките, отговорни за имуномедираното унищожаване на остатъчните левкемични клетки. Ролята на IL-2 е да стимулира функцията на НК клетките и Т клетките чрез активиране на техните антилевкемични свойства и увеличаване на техните клетъчни популации чрез индуциране на цикъла на клетъчна пролиферация.

## Фармакодинамични ефекти

Механизмът, чрез който Serlene подобрява антилевкемичната функция на лимфоцитите при ОМЛ, не е напълно установен. Счита се, че вероятно става дума за инхибиране на свободните кислородни радикали (СКР), които се образуват в моноцитите/макрофагите и гранулоцитите. Известно е, че СКР ограничават антилевкемичните ефекти на лимфоцитните активатори като IL-2 чрез отключване на механизма на клетъчна апоптоза, довеждащ до дисфункцията и смъртта на НК клетките и Т клетките. Serlene инхибира NADPH оксидазата, която инициира образуването и освобождаването на СКР от фагоцитите. Като инхибира действието на оксидазата и намалява производството на СКР, Serlene защитава IL-2-активирани НК клетки и Т клетки от индуцираното от свободните радикали инхибиране и апоптоза. Следователно съпътстващото приложение на Serlene и IL-2 има за цел оптимизиране на антилевкемичните функции на НК клетките и Т клетките.

## Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две клинични проучвания за оценка на използването на Serlene за поддържане на ремисия при възрастни пациенти с ОМЛ. Проучване ОМЛ-1 е експлораторно и в него участват 39 пациенти с ОМЛ в ремисия. Целта е да се определи дозата и приемливостта на едновременното прилагане на Serlene и IL-2. Резултатите от това пилотно проучване са използвани за разработване на дизайна и провеждане на многонационално проучване фаза 3. Рандомизираното проучване фаза 3 (0201) сравнява терапията с Serlene+IL-2 с липсата на терапия при 261 пациенти в първа ремисия (CR1) и при други 59 пациенти в последваща ремисия след рецидив (CR>1). При CR1 пациентите медианата на продължителност на преживяемостта без левкемия нараства от 291 дни (9,7 месеца) до 450 дни (15 месеца) след прилагане на Serlene/IL-2 спрямо липса на поддържаща терапия (Намерение за лечение [ITT],  $p=0,01$ ,  $n=261$ ). Броят на CR1 пациентите, които не развиват левкемия в продължение на 3 години, е 40% след прилагане на Serlene+IL-2 спрямо 26% при пациентите без терапия ( $p=0,01$ ).

## Педиатрична популация

Serlene е показан при възрастни. Липсват данни за фармакодинамичните свойства при деца на възраст под 18 години.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Хистаминът се резорбира бързо след подкожно инжектиране. Максималната плазмена концентрация се достига приблизително 10 минути след края на подкожната инфузия. Концентрацията и РК на хистамина са силно вариабилни при различните проучвания, както и при групите здрави доброволци и пациенти.

### Разпределение

Пациентите демонстрират по-голяма степен на вариабилност по отношение на системната експозиция в сравнение със здравите индивиди. Общата системна експозиция на Serlene е по-голяма при пациенти в сравнение със здрави индивиди. Тази разлика, обаче, не е статистически значима.

Не е известно дали хистаминът преминава плацентарната бариера.

#### Биотрансформация/Елиминиране

Хистаминът се метаболизира и елиминира чрез бъбреците, черния дроб и други тъкани. Основните ензими, ангажирани в метаболизма на хистамина, са HNMT (хистамин-N-метилтрансфераза) и DAO (диаминоксидаза). Метаболитите се отделят главно в урината. Средният полуживот е 0,75 до 1,5 часа при пациенти.

Възрастта и телесното тегло не оказват съществено въздействие върху фармакокинетичните свойства на хистамина. Клирънсът на Serlene е почти два пъти по-висок при жените, което води до значително по-ниска системна експозиция в сравнение с мъжете.

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на хистамина при здрави доброволци с нормална бъбречна функция е сходна с тази при доброволци с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. При индивиди с тежка бъбречно увреждане се наблюдава намаляване на систоличното и диастолично кръвно налягане при плазмени концентрации на хистамина, които не предизвикват оценимо понижаване на кръвното налягане при другите хора. Затова индивидите с тежко бъбречно увреждане могат да са по-чувствителни към хипотензивните ефекти на екзогенно въведения хистамин в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция или лица с леко или умерено бъбречно увреждане. Въпреки че степента на бъбречното увреждане оказва слабо влияние върху фармакокинетиката на хистамина, при пациенти с тежко бъбречно увреждане хистаминът трябва да се прилага с повишено внимание.

#### Чернодробно увреждане

Направено е проучване за определяне на РК на хистамина при здрави доброволци в сравнение с пациенти с лека, умерена и тежко чернодробно увреждане. Не са наблюдавани клинично значими различия по отношение на безопасността или във фармакодинамиката. Плазмените хистаминови концентрации варират в значителна степен и са много по-големи в групите пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (медиана съответно 10 и 5 пъти по-голяма от тази при здравите доброволци). Пациентите с всякаква степен на чернодробно увреждане могат да имат тахикардия или хипотония в продължение на 30-60 минути след прилагането на Serlene+IL-2.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, локална поносимост и генотоксичност. При неклиничните изпитвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. С Serlene не са правени проучвания за карциногенност.

Хистаминов дихидрохлорид не притежава тератогенен ефект при плъхове и зайци при дози, които водят до няколкократни пъти по-висока системна експозиция в сравнение с клиничната експозиция. При женски плъхове, третирани в периода от преди чифтосфането до 7-ия гестационен ден, се наблюдава леко занижен брой на имплантациите и жизнеспособните фетуси, но без отговор на дозата и в рамките на наличните данни от исторически контроли. В проучването за пери-постанаталното развитие, високите дози хистаминов дихидрохлорид

предизвикват токсичност при майката, а потомството показва признаци на токсичност в периода на кърмене (по-малък брой живи малки на 21-вия ден в сравнение с 4-тия ден от кърменето), но не и след отбиването.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Солна киселина (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, разтворители или инфузионни разтвори.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се замразява.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон с обем 2 ml, от стъкло тип I, с бромобутилова гумена запушалка и отчупваща се алуминиева обкатка, съдържащ 0,5 ml разтвор (0,70 ml включващо излишък).

Всяка опаковка съдържа 14 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Ceplene

Флаконите съдържат 0,70 ml разтвор (включващо излишък) с оглед да се улесни изтеглянето на единична доза от 0,5 ml.

Пациентите трябва да са снабдени със затворени полипропиленови спринцовки и да са обучени да изтеглят 0,5 ml от разтвора в спринцовката.

Разтворът трябва да се огледа визуално за промени, като наличие на видими частици или промяна в цвета, преди инжектиране. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Интерлевкин-2 (IL-2; алдеслевкин)

Разреденият IL-2, който се отпуска в затворени полипропиленови туберкулинови спринцовки трябва да се приготвя в аптеката, в контролирани асептични условия и да се съхранява в хладилник при температура 2°C – 8°C.

За инструкции за първоначално реконституиране и последващо разреждане до 200 µg/ml на интерлевкин-2 (алдеслевкин) преди приложение вижте кратката характеристика на предлагания на пазара IL-2.

### *Указания за отпускане на IL-2 (алдеслевкин)*

IL-2 (алдеслевкин) трябва да бъде разтворен и разреден в асептични условия, и отпуснат от фармацевта в затворени полипропиленови туберкулинови спринцовки, въз основа на индивидуалното тегло на пациента (вж. дадената по-долу таблица за прилагане на алдеслевкин) при препоръчителна доза от 16 400 IU/kg (1 µg/kg). На пациентите може да бъде предоставено количество, необходимо за до две седмици приложение в домашни условия, в предварително напълнени затворени туберкулинови спринцовки, с указания, че спринцовките трябва да се съхраняват в хладилник при температура 2°C– 8°C преди инжектиране.

Проучвания доказват химична стабилност и стерилност на разтворен алдеслевкин (отпуснат в затворени полипропиленови туберкулинови спринцовки) до три седмици, когато е приготвен при контролирани асептични условия и съхраняван в хладилник при температура от 2°C – 8°C.

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Отпускането на алдеслевкин трябва да се извършва при контролирани асептични условия.

### *Отпускане на разредения IL-2 (алдеслевкин) за всеки пациент*

Разреденият IL-2 (алдеслевкин) се изтегля при асептични условия в стерилни полипропиленови туберкулинови спринцовки, които се затварят, отделно за всеки пациент при доза 1 µg/kg, с минимален стандартен дозов обем 0,25 ml (50 µg) и максимална доза 0,5 ml (100 µg). Обемите за прилагане, въз основа на теглото на пациента, са показани в таблица 3 по-долу. В таблицата е показан и необходимият обем, ако е предписано 20% намаление на дозата.

**Таблица 3: Схема на прилагане на IL-2 (алдеслевкин)**

Тегло на пациента (kg)	Стандартна дозировка (µg)	Инжекционен обем* (ml)	20% намаление на дозата инжекционен обем (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 до ≤60	60	0,30	0,25
>60 до ≤70	70	0,35	0,30
>70 до ≤80	80	0,40	0,30
>80 до ≤90	90	0,45	0,35
>90 до ≤100	100	0,50	0,40

<b>&gt;100</b>	<b>100</b>	<b>0,50</b>	<b>0,40</b>
----------------	------------	-------------	-------------

\*Инжекционен обем, закръглен до най-близките 0,05 ml

\*\* Инжекционните обеми, основани на 20% намаление, са закръглени, като по този начин действителното намаляване на дозата варира между 15%-25%

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/477/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 07/10/2008

Дата на последно подновяване: 26/07/2018

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за представяне на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка на референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83 / ЕО, и всички последващи актуализации, публикувани на Европейския уеб портал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

## **Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Притежателят на разрешението за употреба трябва да предоставя годишни актуализации за всяка нова информация относно ефикасността и	Годишно, едновременно

безопасността на продукта при пациенти с остра миелоидна левкемия в първа ремисия, лекувани едновременно с интерлевкин-2 (IL-2).	с подаването на периодичните актуализирани доклади за безопасност
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Serlene 0,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор  
хистаминов дихидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 0,5 ml от разтвора съдържа 0,5 mg хистаминов дихидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

натриев хлорид, вода за инжекции, натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на рН

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
14 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Само за подкожно приложение.  
Да се инжектира бавно, в продължение на период от 5-15 минути.  
Огледайте всеки флакон за наличие на видими частици или промяна в цвета, преди инжектиране. Използвайте само бистър и безцветен разтвор.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/477/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ceplene

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Serlene 0,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор  
хистаминов дихидрохлорид  
Само за подкожно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,5 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Сerlene 0,5 mg/0,5 ml инжекционен разтвор хистаминов дихидрохлорид (histamine dihydrochloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра..
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Сerlene и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Сerlene
3. Как да използвате Сerlene
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сerlene
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

#### 1. Какво представлява Сerlene и за какво се използва

Сerlene принадлежи към група лекарства, наречени имуномодулиращи лекарства. Те помагат на имунната система на организма да се бори срещу заболявания като рака чрез подобряване на естествената роля на имунната система за борба с болестите. Активното вещество на Сerlene е хистаминов дихидрохлорид; то е идентично с естествено срещащото се в организма вещество. Използва се в комбинация с ниски дози интерлевкин-2 (IL-2) – друго лекарство, което подпомага имунната система в борбата ѝ с болести като рака.

Сerlene се използва при възрастни пациенти заедно с IL-2 за лечение на определен вид левкемия, наречена остра миелоидна левкемия (ОМЛ), която е рак на кръвотворните клетки в костния мозък. Използва се за поддържане на ремисията (периодът, в който болестта е с намалена тежест или не се установява). Сerlene, заедно с IL-2, ще помогне на имунната Ви система да атакува всички остатъчни ракови клетки след предишно противораково лечение.

По време на лечението винаги ще приемате IL-2 И Сerlene. Ако имате въпроси относно Сerlene или IL-2, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Serlene

### Не използвайте Serlene

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към хистамин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)..
- Ако имате тежки проблеми със сърцето.
- Ако приемате някое от посочените лекарства:
  - стероиди като преднизон и дексаметазон. Те се използват за потискане на имунната система (имуносупресори) и намаляване на възпалението.
  - Clonidine, лекарство за намаляване на високо кръвно налягане.
  - H<sub>2</sub> блокери като циметидин, ранитидин, фамотидин или низатидин, които се използват за лечение на стомашни язви, лошо храносмилане (диспепсия) или киселини.
- Ако сте с присадени стволови клетки (вид костномозъчен трансплантат) от донор.
- Ако сте бременна.
- Ако кърмите.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Serlene.

Serlene и IL-2 не трябва да се инжектират по едно и също време. Първо трябва да се инжектира IL-2. Serlene трябва да се инжектира 1 до 3 минути по-късно.

Serlene трябва да се инжектира бавно в тъканта, непосредствено под кожата (подкожно), в продължение на приблизително 5 до 15 минути. Бързото инжектиране може да предизвика рязко спадане на кръвното налягане, от което да Ви прималее и дори да припаднете.

Вие ще започнете лечението с Serlene в клиниката под лекарско наблюдение. Трябва да бъдете под наблюдение, за да се провери как отговаряте на лечението. Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане, пулсовата честота и функцията на белите дробове. По време на лечението, Вашият лекар ще Ви направи някои кръвни изследвания.

Ако сте имали някое от следните заболявания, ще бъдете под наблюдение в болницата по време на следващите дни или цикли на лечение:

- кървящи язви,
- инсулт,
- стесняване на артериите (системна периферна артериална болест),
- сърдечно заболяване (за тежки проблеми със сърцето вижте по-горе „Не използвайте Serlene“),
- автоимунно заболяване (заболяване, при което имунната система атакува клетки или тъкани на собствения организъм, като системен лупус, ревматоиден артрит, възпалителна болест на червата или псориазис).

Ако приемате други лекарства, изброени в „Други лекарства и Serlene “ или Ви предстои операция или специализирано рентгеново изследване, което изисква инжекция, обсъдете въпроса с Вашия лекар.

Ако имате инфекция, Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно. Ако сте имали инфекция в рамките на 14 дни преди началото на лечението, което е наложило прием на лекарства за лекуване на инфекции (антибиотици, противогъбични или противовирусни средства), Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно.

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар, преди да използвате лекарството.

Може да настъпи понижаване на кръвното налягане.

Ако имате проблеми с черния дроб, говорете с Вашия лекар, преди да използвате лекарството. Вашият лекар може да промени дозата.

### Деца и юноши

Не се препоръчва прилагането на Serlene при деца и юноши, тъй като няма информация за използването на лекарството при тази възрастова група.

### Други лекарства и Serlene

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Ако приемате някое от изброените лекарства, на всяка цена обсъдете въпроса с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Serlene. Някои от тези лекарства не трябва да се приемат по време на лечението с Serlene или могат да изискват специални предпазни мерки:

- **Стероиди** като преднизон и дексаметазон. Те се използват за потискане на имунната система (имуносупресори) и намаляване на възпалението (вижте по-горе „Не използвайте Serlene“).
- **H<sub>2</sub> блокери** като циметидин, ранитидин, фамотидин или низатидин. Те се използват за лечение на стомашни язви, лошо храносмилане (диспепсия) или киселини (вж. по-горе „Не използвайте Serlene“).
- **Антихистамини** за лечение на алергия.
- Някои **антипсихотични средства** като хлорпромазин, флупентиксол, торидазин, клозапин и рисперидон. Те се използват за лечение на психични заболявания.
- **Трициклични антидепресанти** като амитриптилин, имипрамин или **инхибитори на моноаминооксидазата** като фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин или моклобемид. Те се прилагат за лечение на депресия.
- **Антималарийни лекарства или лекарства за лечение на инфекции, които водят до сънна болест.**
- **Бета блокери** като пропранолол, метопролол, атенолол. Те се използват при стенокардия и нарушения на сърдечния ритъм.
- Някои лекарства за **високо кръвно налягане** (напр. триазидни диуретици [бендрофлуазид], АСЕ-инхибитори [каптоприл], калциеви антагонисти [нифедипин] и алфа блокери [празозин]).

Освен това, ако Ви предстои **операция** или **специализирано рентгеново изследване**, което изисква инжекция, най-напред се уверете, че Вашият лекар е информиран, че приемате Serlene. Някои лекарства, използвани при операции (напр. невромускулни блокери и наркотични обезболяващи средства), или багрила, използвани за определени видове рентгенографски изследвания, могат да взаимодействат с това лекарство.

### Бременност и кърмене

Липсват данни за употребата на Serlene при бременни жени. Ето защо, лечение с Serlene и IL-2 не трябва да се използва по време на бременност.

Както мъжете, така и жените, подложени на лечение с това лекарство, трябва да използват ефективна контрацепция, тъй като е много важно да не се зачева дете по време на лечението с Serlene и IL-2.

Не е известно дали Serlene преминава в майчината кърма. Следователно Serlene и IL-2 не трябва да се използват по време на кърмене.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Не шофирайте и не работете с машини в рамките на един час след инжектиране на Serplene, тъй като това може да доведе до понижаване на кръвното налягане, което да се изрази в замаяност, прималвяване и замъглено зрение. Това може да окаже влияние върху способността Ви да шофирате и работите с машини.

### **3. Как да използвате Serplene**

Винаги използвайте Serplene точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Този вид лечение трябва да се назначава и наблюдава от лекар с познания върху острата миелоидна левкемия.

#### **Препоръчителна доза**

Тъй като ще провеждате комбинирано лечение с IL-2 и Serplene, предоставяме Ви информация за дозите и на двете лекарства:

#### Интерлевкин-2 (IL-2)

IL-2 се инжектира два пъти дневно под формата на подкожна инжекция (в тъканта, непосредствено под кожата) 1 до 3 минути преди инжектирането на Serplene. Всяка доза се изчислява на базата на телесното тегло. Вашият лекар ще Ви каже какво количество да използвате и как да го инжектирате.

#### Serplene

Обичайната доза Serplene е 0,5 ml от разтвора два пъти дневно под формата на бавна подкожна инжекция (в тъканта, непосредствено под кожата).

Serplene трябва да се инжектира 1 до 3 минути след IL-2.

Двете лекарства, IL-2 и Serplene, се инжектират два пъти дневно с минимален интервал от 6 часа между отделните инжекции.

#### Периоди на лечение и почивка

Лечението с IL-2 и Serplene продължава 81 седмици и протича под формата на цикли.

- За първите 18 седмици: ще използвате IL-2 и Serplene ежедневно за 3 седмици, след което ще имате почивка от 3 седмици (без никакво лечение).
- За следващите 63 седмици: ще използвате IL-2 и Serplene ежедневно за 3 седмици, след което ще имате почивка от 6 седмици (без никакво лечение).

#### Как сами да си инжектирате Serplene

Вашият лекар може да прецени, че за Вас е по-удобно сами да си инжектирате IL-2 и Serplene. Вашият лекар или медицинската сестра ще Ви покажат как сами да се инжектирате. Не се опитвайте да се инжектирате сами, докато не Ви обучи квалифициран специалист.

Препоръчително е винаги да имате до себе си човек, докато си инжектирате лекарството, например възрастен член на семейството, приятел(ка) или друго лице, което полага грижи за Вас, които да Ви окажат помощ, в случай че Ви се замае главата или припаднете.

За повече указания относно самостоятелното инжектиране на лекарството прочетете точка „УКАЗАНИЯ ЗА САМОСТОЯТЕЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ НА SERLENE“ в края на тази листовка.

Вашият лекар може да Ви посъветва, че е по-подходящо да използвате перфузор за регулиране на инжектирането на Serlene. В такъв случай трябва да прочетете внимателно указанията, дадени от производителя на перфузора, и да си припомните обучението, което са Ви провели Вашият лекар, медицинска сестра и/или фармацевт.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза Serlene**

Трябва да използвате това лекарство точно както Ви е предписано. Ако случайно инжектирате повече, отколкото е необходимо, свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Serlene**

Не прилагайте допълнителна доза, за да компенсирате пропуснати дози. Продължете с лечението, както Ви е предписано. Ако сте пропуснали едната доза в рамките на деня, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако сте спрели приема на Serlene**

Ако искате да спрете приема на Serlene, трябва предварително да се консултирате с Вашия лекар. Моля, кажете веднага на Вашия лекар, ако сте спрели използването на Serlene по собствено решение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Нежелани реакции, наблюдавани при употреба на Serlene съгласно указанията в тази листовка**

Хипотония (ниско кръвно налягане) може да се появи много често и да доведе до прималяване и припадък. Ако забележите рязко спадане в кръвното налягане след употреба на Serlene, свържете се с Вашия лекар незабавно или най-малкото преди следващото инжектиране на Serlene.

#### **Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Инфекции на горните дихателни (респираторни) пътища
- Увеличаване на броя на някои видове бели кръвни клетки (еозинофилия) и намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Главоболие и замаяност
- Промяна във вкуса (дисгеузия)
- Учестена сърдечна дейност (тахикардия)
- Зачервяване

- Кашлица, затруднено дишане (диспнея)
- Гадене, лошо храносмилане (диспепсия) и диария
- Обрив
- Болки в ставите и мускулите (артралгия и миалгия)
- Възпалена, неравна кожа на мястото на инжектиране, умора, повишена телесна температура (пирексия), зачервяване на мястото на инжектиране, усещане за горещина, реакция на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, грипopodobни симптоми, студени тръпки, възпаление на мястото на инжектирането и болки.

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Намаление на броя на белите кръвни клетки (левкопения)
- Намаление на броя на определен тип бели кръвни клетки (неутропения)
- Възпаление на белите дробове (пневмония)
- Загуба на апетит (анорексия)
- Проблеми със съня (безсъние)
- Усещане за ударите на сърцето (сърцебиене)
- Запушен нос
- Повръщане, болки в горната коремна област и сухота в устата
- Възпаление на стомаха (гастрит)
- Подуване на корема
- Неестествено зачервяване по кожата (еритема), засилено изпотяване (хиперхидратация), нощни изпотявания и сърбеж (пруритус)
- Болки в крайниците и в гърба
- Уртикария, посиняване, обрив и подуване на мястото на инжектиране, слабост (астения) и болки в гърдите

**Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при употреба на Serlene като част от друго лечение**

**Много чести нежелани реакции** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Суха кожа
- Тревожност
- Усещане за общ дискомфорт или безпокойство
- Натрупване на течност в организма, особено в краката (едем)
- Загуба на тегло

**Чести нежелани реакции** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Световъртеж
- Вашият организъм не произвежда достатъчно тироксин – химично вещество в организма, наречено хормон (хипотиреоидизъм)
- Намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия)
- Обезводняване (дехидратация)
- Депресия
- Боцкане, мравучкане или изтръпване на кожата (парестезия)
- Горещи вълни
- Хрипове
- Запек, подут стомах, възпалена уста
- Болезненост и образуване на допълнителна тъкан в кожата около мястото на инжектиране

## Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Serlene

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Serlene след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

Разтворът трябва да се огледа за наличие на видими частици или промяна в цвета, преди инжектиране. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Serlene

- Активното вещество е хистаминов дихидрохлорид. Един флакон съдържа 0,5 mg хистаминов дихидрохлорид в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са вода за инжекции и натриев хлорид, а може да съдържа също и натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина за корекция на рН.

### Как изглежда Serlene и какво съдържа опаковката

Serlene е бистра, безцветна течност. Предлага се в стъклен флакон със сива гумена запушалка и синя отчупваща се алуминиева обкатка.

Serlene се предлага в опаковка с 14 флакона.

### Притежател на разрешението за употреба

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

### Производител

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

## Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълната информация за лекарството. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

## УКАЗАНИЯ ЗА САМОСТОЯТЕЛНО ИНЖЕКТИРАНЕ НА CEPLENE

Тук е представена информация как сами да си инжектирате Ceplene.

**За обща информация относно дозировката и начина за прилагане на Ceplene и ПЛ-2, моля вижте точка 3, „Как да използвате Ceplene“.**

Прочетете следните указания внимателно. Важно е да не се опитвате да си поставите инжекцията, преди да бъдете обучени специално за тази цел от Вашия лекар или медицинската сестра. Ако не сте сигурни как да си поставите сами инжекцията или ако имате въпроси, моля обърнете се за помощ към Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако Ви прималее или получите замаяване по време на или след инжектирането, информирайте Вашия лекар, преди да инжектирате следващата доза. Вашият лекар може да прецени, че е уместно да се удължи времето за инжектиране или да промени дозата.

Трябва да инжектирате Ceplene и ПЛ-2 два пъти дневно чрез подкожна инжекция (в тъканта, непосредствено под кожата), според дадените от Вашия лекар указания.

Винаги инжектирайте първо ПЛ-2. Ceplene трябва да се инжектира **1 до 3 минути след това**.

Ceplene не трябва да се смесва с други продукти и не трябва да се разрежда.

Вашият лекар ще Ви обясни как да пригответе и инжектирате ПЛ-2.

Препоръчително е **винаги да имате до себе си човек, докато си инжектирате лекарството**, например възрастен член на семейството, приятел или някой друг, който полага грижи за Вас, които да Ви окажат помощ, в случай че Ви прималее или припаднете.

## ПОДГОТОВКА ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ НА CEPLENE

За да подготвите дозата Ceplene, имате нужда от следното:

- 1 флакон с разтвор Ceplene (0,5 ml)
- 1 стерилна градуирана спринцовка с игла
- 1 тампон, напоен със спирт

### Начин

- 1 Извадете 1 флакон от картонената опаковка. Проверете срока на годност върху етикета на флакона.
- 2 Не използвайте, ако датата е по-късна от последния ден на указания месец.



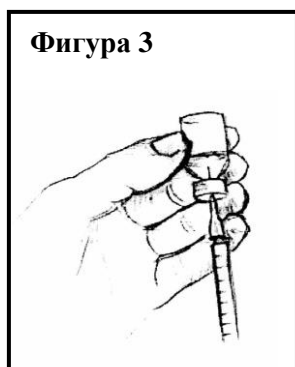
3. Измийте щателно ръцете си със сапун и вода.
4. Проверете още веднъж етикета върху флакона, за да се уверите, че използвате правилното лекарство. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен. Ако не е, вземете друг флакон и уведомете Вашия лекар или фармацевт.
5. Махнете пластмасовата капачка от флакона, като по този начин откриете запушалката с вътрешното гумено кръгче.
6. Използвайте тампона, напоен със спирт, за да почистите гумената част на запушалката. Не докосвайте запушалката с ръце.
7. Вземете стерилната спринцовка. Обърнете внимание на номерираните деления по нея. Всяко деление (0,1, 0,2, 0,3 и т.н.) съответства на една десета част от милилитъра (0,1 ml). Без да махате предпазителя на иглата изтеглете буталото на спринцовката и вкарайте въздух в спринцовката до нивото (брой милилитри), указано от Вашия лекар. **Вижте Фигура 1.**



8. Издърпайте предпазителя от иглата без да огъвате. Поставете флакона върху гладка повърхност и вкарайте иглата директно през гумената запушалка във флакона.
9. Натиснете буталото на спринцовката, за да инжектирате въздух във флакона. **Вижте Фигура 2.**



10. Като придържате флакона и спринцовката, завъртете флакона на 180 градуса. Нагласете спринцовката така, че върхът на иглата да дойде малко над гумената запушалка, но да остане в разтвора. **Вижте Фигура 3.**



11. Бавно изтеглете буталото, за да вкарате разтвора в спринцовката, като я пълните до нивото (брой милилитри), указани Ви от Вашия лекар. Ако в спринцовката се появят мехурчета, върнете разтвора бавно обратно във флакона и отново го изтеглете.
12. Извадете иглата от флакона. Не оставяйте спринцовката и не допускайте иглата да се докосва до нищо.
13. Поставете предпазителя върху иглата. Поставете спринцовката на чиста гладка повърхност.
14. Може във флакона да е останало малко количество от разтвора. Трябва да го върнете на фармацевта, който има грижата да го изхвърли.  
ЗАБЕЛЕЖКА: Флаконът с Serlene съдържа излишък от разтвора, за да се улесни изтеглянето на единична доза от 0,5 ml.
15. Проверете отново спринцовката, за да се уверите, че сте изтеглили правилното количество.
16. Вземете спринцовката и следвайте информацията, посочена в „УКАЗАНИЯ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ“ по-долу.

## УКАЗАНИЯ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ

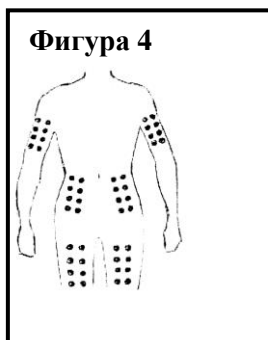
Обикновено се инжектират две дози от 0,5 ml на ден, освен ако Вашият лекар не Ви е предписал по-ниска доза.

За инжекцията имате нужда от следното:

- 1 подготвена спринцовка за инжектиране на IL-2 (справка с листовката на IL-2 и указанията за дозиране на Вашия лекар).
- 1 подготвена спринцовка с Serlene.
- Тампон(и) със спирт.
- Хронометър, часовник или ръчен часовник със секундомер.
- Контейнер за остри предмети, за да изхвърлите безопасно използваните спринцовки.

## Начин

1. Намерете удобно, добре осветено място, където да седнете и където можете да легнете. Поставете предварително приготвените спринцовки с IL-2, Serlene и отворения тампон със спирт близо до себе си. За собствената Ви безопасност е много важно да сте седнали на място, където да можете да се облегнете назад или направо да полегнете, когато си правите инжекциите.
2. Инжектирайте IL-2 съгласно указанията.
3. Изчакайте 1 до 3 минути.
4. Решете къде ще инжектирате Serlene. Можете да избирате между вътрешната или външна повърхност на бедрата, ръцете или корема. **Serlene и IL-2 не трябва да се инжектират в една и съща област.** Например, ако инжектирате IL-2 в лявата ръка, можете да инжектирате Serlene в лявото или дясно бедро, корема или дясната ръка. Винаги променяйте мястото на инжектиране. За възможните места на инжектиране. **Вижте Фигура 4.**



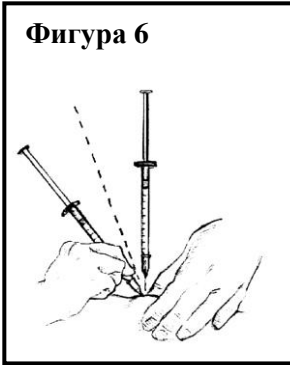
5. Уверете се, че кожният участък, който сте избрали, е открит. Използвайте тампон със спирт, за да го почистите. Оставете участъка да изсъхне за 10 секунди.
6. Захванете кожна гънка от почистения участък между палеца и показалеца, без да стискате. **Вижте Фигура 5.**

**Фигура 5**



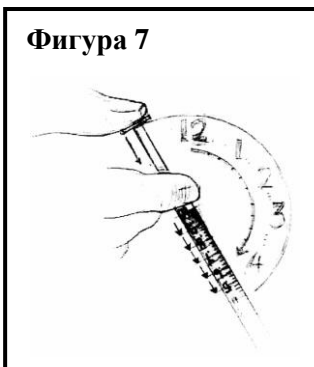
7. Дръжте иглата или отвесно ( $90^\circ$ ) или под ъгъл от  $45^\circ$  спрямо кожата и я вкарайте под кожата докрай с едно бързо движение. Иглата трябва да влезе под кожата, но не трябва да влиза в подкожните кръвоносни съдове. **Вижте Фигура 6.**

**Фигура 6**



8. Изтеглете леко буталото. **Ако се появи кръв, не инжектирайте Serlene, защото това означава, че иглата е попаднала в кръвоносен съд.** Издърпайте и изхвърлете спринцовката съгласно указанията. Пригответе нов набор и започнете процедурата отначало, дори и да са минали 3 минути от инжектирането на П-2.
9. Обърнете внимание на номерираните деления на всяка спринцовка. Всяко деление (0,1, 0,2, 0,3 и т.н.) отговаря на една десета част от милилитъра (0,1 ml).
10. Натискайте буталото на спринцовката и инжектирайте всяка минута по една десета част от милилитъра (0,1 ml) или по-бавно, ако такива са указанията на Вашия лекар. **Вижте Фигура 7.**

**Фигура 7**



- 11 **Никога не инжектирайте Serlene по-бързо или наведнъж.**

- 12 Когато спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата.
- 13 Внимателно притиснете със тампона със спирт мястото на инжектиране, без да го разтърквате.
- 14 **Останете в седнало положение или легнали в продължение на 20 минути** след инжектирането на Serlene.
- 15 Изхвърлете спринцовката в контейнера за остри предмети съгласно указанията.