

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml Lösung enthält 0,5 mg Histamindihydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare, farblose wässrige Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist nach Abschluss der Konsolidierungstherapie bei Patienten, die gleichzeitig mit IL-2 behandelt werden, unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter myeloischer Leukämie erfahrenen Arztes anzuwenden.

#### Dosierung

Dosierungsanleitungen für Ceplene in Kombination mit IL-2 sind nachstehend angegeben.

#### Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 wird zweimal täglich als subkutane Injektion 1 bis 3 Minuten vor der Gabe von Ceplene gegeben; jede Dosis von IL-2 beträgt 16 400 IE/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) ist als rekombinantes IL-2, Aldesleukin, im Markt erhältlich. Die folgende Anleitung zur Dosierung und Lagerung ist spezifisch für Aldesleukin.

#### Zubereitung von IL-2 (Aldesleukin)

IL-2 (Aldesleukin) ist unter Sterilbedingungen aufzubereiten, zu verdünnen und von der Apotheke in Polypropylen-Tuberkulinspritzen abzugeben, die mit einer Kappe verschlossen werden, wobei das Gewicht des jeweiligen Patienten bei einer empfohlenen Dosis von 16 000 IE/kg (1 µg/kg) zugrunde gelegt wird (siehe die folgende Anwendungstabelle für Aldesleukin). Ein für zwei Wochen ausreichender Vorrat an gefüllten, verschlossenen Tuberkulinspritzen kann dem Patienten zur Anwendung zu Hause mitgegeben werden, mit der Anweisung, die Spritzen bis zur Verwendung bei 2 °C – 8 °C gekühlt aufzubewahren.

Untersuchungen haben die chemische Haltbarkeit und die Keimfreiheit verdünnten Aldesleukins (bei Abgabe in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen) bis zu einer Dauer von drei Wochen belegt, wenn die Spritzen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen hergestellt und bis zur Verwendung bei 2 °C – 8 °C gekühlt aufbewahrt werden.

Hinweis: Die Zubereitung von Aldesleukin muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen.

#### *Abgabe von verdünntem IL-2 (Aldesleukin) an den jeweiligen Patienten*

Das verdünnte IL-2 (Aldesleukin) wird aseptisch für jeden Patienten mit einer Dosis von 1 µg/kg auf sterile Polypropylen-Tuberkulinspritzen aufgezogen und mit einer Kappe verschlossen, wobei das minimale Standard-Dosierungsvolumen 0,25 ml (50 µg) und das maximale Volumen 0,5 ml (100 µg) beträgt. Die Dosierungsvolumina auf Basis des Patientengewichtes sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt. Die Tabelle enthält auch die Standardvolumina für Fälle, bei denen eine 20 %ige Dosisreduktion verordnet wird.

**Tabelle 1: Dosierungsübersicht für IL-2 (Aldesleukin)**

<b>Patientengewicht (kg)</b>	<b>Standard- Dosierung (µg)</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)*</b>	<b>Injektionsvolumen (ml)** bei 20% Dosierungs- reduktion</b>
<b>≤50</b>	<b>50</b>	<b>0,25</b>	<b>0,20</b>
<b>&gt;50 bis ≤60</b>	<b>60</b>	<b>0,30</b>	<b>0,25</b>
<b>&gt;60 bis ≤70</b>	<b>70</b>	<b>0,35</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;70 bis ≤80</b>	<b>80</b>	<b>0,40</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;80 bis ≤90</b>	<b>90</b>	<b>0,45</b>	<b>0,35</b>
<b>&gt;90 bis ≤100</b>	<b>100</b>	<b>0,50</b>	<b>0,40</b>
<b>&gt;100</b>	<b>100</b>	<b>0,50</b>	<b>0,40</b>

\*Injektionsvolumen auf die nächsten 0,05 ml aufgerundet

\*\* Injektionsvolumina auf Basis einer 20%igen Reduktion sind gerundet, so dass die tatsächlichen Dosierungsreduzierungen zwischen 15%-25% variieren

## Ceplene

0,5 ml Lösung entspricht einer Einzeldosis (siehe Abschnitt 6.6).

Ceplene wird 1 bis 3 Minuten nach jeder Injektion von IL-2 gegeben. Jede Ceplene-Dosis von 0,5 ml wird langsam über einen Zeitraum von 5–15 Minuten injiziert.

### *Behandlungszyklen*

Ceplene und IL-2 werden für 10 Behandlungszyklen gegeben: jeder Zyklus besteht aus einer Behandlungsphase von 21 Tagen (3 Wochen), an die sich eine dreiwöchige oder sechswöchige behandlungsfreie Phase anschließt.

Für die Zyklen 1–3 besteht jeder Zyklus aus 3 Wochen Behandlung, an die sich eine 3-wöchige behandlungsfreie Phase anschließt. Für die Zyklen 4–10 besteht jeder Zyklus aus 3 Wochen Behandlung, an die sich eine 6-wöchige behandlungsfreie Phase anschließt.

Die Tabellen 2 und 3 enthalten die empfohlenen Dosierungsschemata.

**Tabelle 2:** Für die Behandlungszyklen 1-3 mit Ceplene und IL-2

Kalenderwoche (w)*			Behandlung*
Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	
w.1 bis w.3 (Tage 1–21)	w.7 bis w.9 (Tage 1–21)	w.13 bis w.15 (Tage 1–21)	16 400 IE/kg IL-2 und danach 0,5 ml Ceplene. Zweimal täglich
w.4 bis w.6	w.10 bis w.12	w.16 bis w.18	Behandlungsfrei (3 Wochen)

\* siehe Dosisänderung für Angaben zur Änderung der Dosis und des Dosierungsschemas

**Tabelle 3:** Für die Behandlungszyklen 4-10 mit Ceplene und IL-2 gilt mit Ausnahme der Zyklenzahl und der Dauer der behandlungsfreien Phasen dasselbe, wie in der vorstehenden Tabelle 2 angegeben ist.

Kalenderwoche (w)*							Behandlung*
Zyklen							
4	5	6	7	8	9	10	
w.19 bis w.21	w.28 bis w.30	w.37 bis w.39	w.46 bis w.48	w.55 bis w.57	w.64 bis w.66	w.73 bis w.75	16 400 IE/kg IL-2 und danach 0,5 ml Ceplene. Zweimal täglich
w.22 bis w.27	w.31 bis w.36	w.40 bis w.45	w.49 bis w.54	w.58 bis w.63	w.67 bis w.72	w.76 bis w.81	Behandlungsfrei (6 Wochen)

\* siehe Dosisänderung für Angaben zur Änderung der Dosis und des Dosierungsschemas

### Dosisänderung

Patienten sind auf die zu erwartenden symptomatischen Nebenwirkungen und auf Laborwertänderungen in Verbindung mit dieser Behandlung zu überwachen. Die Dosen von Ceplene und IL-2 sind erforderlichenfalls auf der Basis der Verträglichkeit der Behandlung des einzelnen Patienten zu ändern. Es wird empfohlen, Dosisänderungen frühzeitig in der Behandlung vorzunehmen. Die Dosis kann vorübergehend oder ständig reduziert werden.

Sollten Ceplene-bedingte Toxizitäten auftreten (wie Hypotonie, Kopfschmerzen), kann die Injektionszeit von 5 Minuten auf eine maximale Dauer von 15 Minuten verlängert werden.

#### *Für Patienten mit Toxizitätsereignissen Grad 1*

Keine veränderten Dosisempfehlungen mit Ausnahme neurologischer Toxizität des Grades 1 und generalisierter toxischer Dermatitis des Grades 1. Zu Dosisempfehlungen für diese Toxizitätsereignisse des Grades 1 sind nachstehende einschlägige Abschnitte zu beachten:

#### *Für Patienten mit neurologischer Toxizität Grad 1–4*

- Bei Toxizität des Grades 1 bis 3 ist die Behandlung abzusetzen, bis eine Toxizität Grad 0 erreicht ist. Die Behandlung ist dann mit einer sowohl für Ceplene als auch für IL-2 um 20 % reduzierten Dosis wieder aufzunehmen.
- Bei Toxizität Grad 4 ist das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

#### *Für Patienten mit generalisierter toxischer Dermatitis Grad 1–4*

- Bei Toxizität Grad 1 ist die Behandlung um 48 Stunden oder bis zum Abklingen aller Symptome zu verzögern. Dann ist die Behandlung mit der vollen Dosis von Ceplene, jedoch mit der um 20 % reduzierten IL-2-Dosis wieder aufzunehmen.
- Bei Toxizität Grad 2 ist die IL-2-Dosis um 50 % zu reduzieren und nur dann wieder auf die volle Dosis zu steigern, wenn die Symptome nicht wieder auftreten. Die Ceplene-Dosis und die IL-2-Dosis sind im Abstand von 60 Minuten zu geben, und dies ist während der gesamten Behandlung aufrechtzuerhalten.
- Bei Toxizität Grad 3 und 4 ist die Behandlung abzusetzen und erst dann wieder aufzunehmen, wenn die Ereignisse nicht wieder auftreten. Die Behandlung ist nur nach Erwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für den Patienten wieder aufzunehmen.

#### *Für Patienten mit Toxizität Grad 2 (einschließlich Herzfunktions-, Nieren- und Lebertoxizität)*

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis ein Rückgang des Ereignisses auf Grad 1 erfolgt ist.
- Die Injektionszeit der Ceplene-Dosis ist auf maximal 15 Minuten zu verlängern.
- Bei Herz-, Leber- oder Nierentoxizitäten ist die Dosis sowohl für Ceplene als auch für IL-2 um 20 % zu reduzieren.

#### *Für Patienten mit Toxizität Grad 3 und 4 (einschließlich Hypotonie, Arrhythmie)*

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis das Ereignis beendet ist. Eine maximale Verzögerung von 1 (einem) Behandlungszyklus kann für die Beendigung der Ereignisse Grad 3 und 4 erwogen werden.

#### *Für persistierende Hypotonie, Kopfschmerzen, Arrhythmien, Herz-, Leber- und Nierentoxizitäten*

- Die Injektionszeit der Ceplene-Dosis ist auf maximal 15 Minuten zu verlängern.
- Die Dosismenge sowohl von Ceplene als auch von IL-2 ist um 20 % zu reduzieren.

#### *Fieber*

- IL-2 kann für 24 Stunden abgesetzt und dann mit einer um 20 % verminderten Dosis erneut gegeben werden.

#### *Anomale Anzahl weißer Blutkörperchen*

- Die Dosis von IL-2 kann für die restliche Dauer der Behandlung um 20 % reduziert werden, und wenn während des folgenden Zyklus erneut anomale Werte weißer Blutkörperchen auftreten, wird empfohlen, IL-2 dauerhaft zu reduzieren.

#### *Lokalisierte toxische Dermatitis*

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung kann mit Gabe der vollen Dosis Ceplene und 50 % der IL-2-Dosis wieder aufgenommen werden.

#### *Spezielle Bevölkerungsgruppen*

##### *Niereninsuffizienz*

Patienten mit Niereninsuffizienz können gegenüber den blutdrucksenkenden Wirkungen von Ceplene empfindlicher sein. Der Grad der Niereninsuffizienz hat zwar keinen nachweisbaren Effekt auf die pharmakokinetische Disposition von Ceplene, aber dennoch ist Vorsicht geboten, wenn Ceplene Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben wird. Normalerweise ist jedoch keine Reduzierung der Ceplene-Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz erforderlich.

### *Leberinsuffizienz*

Bei der Gabe von Ceplene an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz haben einen höheren Ceplene-Gehalt im Plasma, und diese Patientengruppen tendieren nach Gabe von Ceplene zu mehr Tachykardie und niedrigerem Blutdruck als Patienten mit normaler oder leicht beeinträchtigter Leberfunktion. Der Arzneimittelgehalt im Plasma sagt jedoch im Voraus nichts über Nebenwirkungen aus, und zwischen den Wirkungen und der Arzneimittelexposition bestand keine enge Korrelation. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist in der Regel keine Reduzierung der Ceplene-Dosis erforderlich, aber bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceplene bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Ceplene ist nur zur subkutanen Anwendung.

1 bis 3 Minuten nach Beendigung der subkutanen Gabe von IL-2 ist Ceplene durch langsame subkutane Injektion mit einer Geschwindigkeit von maximal 0,1 ml (0,1 mg Histamindihydrochlorid) pro Minute zu geben. Die übliche Zeit zur Gabe einer Dosis von 0,5 ml Ceplene beträgt 5 Minuten. Um potenzielle Nebenwirkungen zu verringern, kann die Anwendungszeit auf maximal 15 Minuten verlängert werden (siehe unten). Ceplene kann über eine ambulante Infusionsspritzenpumpe oder durch kontrollierte manuelle subkutane Injektion mittels Spritze und einem Timer gegeben werden.

Die erste Dosis von Ceplene und IL-2 an Tag 1 der Einleitung des ersten Behandlungszyklus ist in der Klinik unter direkter Aufsicht eines Arztes zu geben. Die Patientenüberwachung an Tag 1 soll die Vitalzeichen, einschließlich Puls, Blutdruck und Atemfrequenz, einschließen. Falls bei dem Patienten eine signifikante Veränderung der Vitalzeichen auftritt, soll der Arzt den Status des Patienten beurteilen und die Vitalzeichen weiter überwachen; diese Patienten sind während nachfolgender Behandlungen zu überwachen.

Die weiteren Injektionen von Ceplene kann sich der Patient zu Haus selbst geben, wenn er gezeigt hat, dass er die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen verstanden hat und hinreichende Injektionsfertigkeiten besitzt. Die Injektionen sind vorzugsweise in Anwesenheit eines erwachsenen Familienmitgliedes, Freundes oder eines anderen Vertreters des Pflegepersonals zu geben, der in der Lage ist, entsprechend zu reagieren, wenn Zeichen oder Symptome von Hypotonie auftreten sollten.

Die bevorzugten Injektionsbereiche sind die Oberschenkel und der Bauch. Ceplene darf nicht in denselben anatomischen Bereich wie IL-2 injiziert werden.

Die zweimalige tägliche Gabe von IL-2 und Ceplene hat im Abstand von mindestens 6 Stunden zu erfolgen. Patienten sollten nach der Injektion von Ceplene 20 Minuten ruhen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von Interleukin-2 (Aldesleukin) vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit signifikant geschädigter Herzfunktion, z. B. NYHA-Klasse III/IV.
- Patienten, die systemische Steroidtherapie, Clonidin und H<sub>2</sub>-Blocker erhalten.
- Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben.

- Während der Schwangerschaft.
- Während des Stillens.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ceplene ist 1 bis 3 Minuten nach der Gabe von IL-2 und nicht gleichzeitig zu geben. Schnelle subkutane Injektion oder Injektion in einen Gefäßraum können zu schwerer Hypotonie, Tachykardie oder Synkope führen.

Die Behandlung mit Ceplene in Kombination mit IL-2 ist bei Patienten mit schlecht kompensierter Herzfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Patienten mit einer Herzerkrankung sind auf ventrikuläre Injektionsfraktion und Wandfunktion durch Echokardiografie oder nuklearmedizinischen Stresstest zu bewerten und dann mit Vorsicht zu behandeln.

Patienten sind während der Behandlung auf mögliche klinische Komplikationen infolge von Hypotonie oder Hypovolämie zu überwachen. Ceplene ist an Tag 1 des Initialbehandlungszyklus in der Klinik unter Aufsicht des Arztes zu geben. Die Patientenüberwachung an Tag 1 soll Vitalzeichen, einschließlich Puls, Blutdruck und Atemfrequenz, einschließen.

Die Patientenüberwachung während der nachfolgenden Behandlungstage oder -zyklen ist durchzuführen, solange bei den Patienten signifikante Änderungen der Vitalzeichen während der Gabe von Ceplene auftreten. Wenn eine signifikante Hypotonie oder damit verbundene Symptome in nachfolgenden Behandlungszyklen beobachtet werden, ist eine Dosisreduzierung einzuleiten und die Gabe erforderlichenfalls im Krankenhaus vorzunehmen, bis das Ansprechen auf die Behandlung eine Gabe zu Hause erlaubt.

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist Vorsicht geboten: symptomatische periphere arterielle Erkrankung, frühere oder aktuelle peptische oder ösophageale Ulkuskrankheit mit einer Vorgeschichte von Blutungen, klinisch signifikanter Nierenkrankheit oder Schlaganfall innerhalb der letzten 12 Monate. Wenn angebracht, ist eine begleitende Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor zu erwägen.

Bei der Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter Infektion, die die Anwendung von Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Mitteln erfordert, oder bei der Behandlung von Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung eine vorherige antiinfektiöse Therapie abgeschlossen haben, ist Vorsicht geboten, sofern die Antibiotika und antiviralen Mittel nicht zu Prophylaxezwecken angewendet werden.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (einschließlich systemischer Lupus, inflammatorische Darmerkrankung, Psoriasis und rheumatoide Arthritis) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Die Beobachtung der Labortestergebnisse wird empfohlen, einschließlich hämatologischer und blutchemischer Standardtests.

Patienten, die folgende Arzneimittel erhalten, sind mit Vorsicht zu behandeln (siehe Abschnitt 4.5):

- Betablocker oder andere Antihypertonika.
- H<sub>1</sub>-Blocker und Neuroleptika (Antipsychotika) mit H<sub>1</sub>-rezeptorblockierenden Eigenschaften.
- Trizyklische Antidepressiva, die H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-rezeptorblockierende Eigenschaften haben können.
- Monoaminoxidasehemmer und Antimalaria- und Antitrypanosomenmittel.
- Neuromuskuläre Blocker, narkotische Analgetika und verschiedene Kontrastmittel.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Obwohl sich die IL-2 Dosierung unterscheidet, wenn Ceplene in Kombination mit IL-2 angewendet wird, sollen Ärzte auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für IL-2 berücksichtigen und die einschlägigen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beachten.

H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten mit histaminähnlichen Imidazolstrukturen, z. B. Cimetidin, systemische Steroide und Clonidin, dürfen während der Behandlung mit Ceplene nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Betablocker und andere Antihypertonika sind während der Behandlung mit Ceplene mit Vorsicht zu verwenden. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit Kardiotoxizität oder blutdrucksenkenden Wirkungen kann die Toxizität von Ceplene erhöhen.

H<sub>1</sub>-rezeptorblockierende Antihistaminika oder Neuroleptika (Antipsychotika) mit H<sub>1</sub>-rezeptorblockierenden Eigenschaften, die die Wirksamkeit von Ceplene senken könnten, sind zu vermeiden.

Trizyklische Antidepressiva können H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-rezeptorblockierende Eigenschaften haben und sind zu vermeiden.

Monoaminoxidasehemmer, Antimalaria- und Antitrypanosomenwirkstoffe können den Stoffwechsel von Ceplene verändern und sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde festgestellt, dass neuromuskuläre Blocker, narkotische Analgetika und verschiedene Kontrastmittel die Freisetzung endogenen Histamins induzieren können; deshalb ist die zusätzliche Wirkung durch die Ceplene-Behandlung bei Patienten, die diagnostischen oder chirurgischen Verfahren unterzogen werden, vor der Durchführung des Verfahrens zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen während der Behandlung mit Ceplene und IL-2 zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

### Schwangerschaft

Für Ceplene liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, aber nur bei maternell toxischen Dosen, und ließen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Ceplene in Kombination mit IL-2 darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Histamin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Die Sekretion von Histamin in Milch wurde bei Tieren nicht untersucht, aber Nachkommen zeigten bei für Ratten maternell toxischen Dosierungen leichte Toxizität während der frühen Laktationsphase (siehe Abschnitt 5.3). Ceplene in Kombination mit IL-2 darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Informationen über Schwangerschaft und Stillzeit unter einer IL-2-Behandlung sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von IL-2 nachzulesen.

### Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Ceplene auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität, abgesehen von einer leichten Reduzierung der Implantationen und der lebensfähigen Föten (siehe Abschnitt 5.3).



#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ceplene hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Gabe von Ceplene kann Hypotonie verursachen und zu Schwindel, Benommenheit und verschwommenem Sehen führen. Patienten sollen mindestens 1 Stunde nach Gabe von Ceplene kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Akute myeloische Leukämie

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise durch die Behandlung mit IL-2 und Ceplene bedingt sind, wurden bei fast allen Patienten in Studien bei AML berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei 30 % oder mehr der mit IL-2 und Ceplene behandelten Patienten waren (Angabe nach abnehmender Häufigkeit): Flush, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Granulome an der Injektionsstelle, Pyrexie und Erytheme an der Injektionsstelle.

Die Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 plus Ceplene in AML-Studien zumindest für möglich gehalten wird (n = 280 für den Behandlungsarm IL-2 und Ceplene), sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind angegeben mit sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Nebenwirkungen, die erst nach der Zulassung aufgetreten sind und deren Häufigkeit nicht geschätzt werden kann, sind unter „nicht bekannt“ aufgeführt.

Systemorganklasse	sehr häufig	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Thrombozytopenie	Leukopenie, Neutropenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstraktes	Pneumonie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit, Geschmacksstörungen	
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Dyspnoe	verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall	Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, trockener Mund, Gastritis, abdominale Blähung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Erytheme, vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiß, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Myalgie	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Granulome an der Injektionsstelle, Mattigkeit, Pyrexie, Erytheme an der Injektionsstelle, Hitzegefühl, Reaktion an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, influenzaartige Erkrankung, Schüttelfrost, Entzündung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle	Urtikaria an der Injektionsstelle, blaue Flecke an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schwächegefühl, Schmerzen in der Brust

#### Andere Onkologiestudien (fortgeschrittener Tumor)

Ceplene und niedrig dosiertes IL-2 wurden in anderen klinischen Studien mit verschiedenen Dosierungen untersucht (1,0 mg Histamindihydrochlorid zweimal täglich) und mit verschiedenen Dosierungsschemata von niedrig dosiertem IL-2 und Interferon-alfa. Die folgenden unerwünschten Wirkungen, die vorstehend nicht aufgeführt sind, waren zumindest möglicherweise durch das Prüfärzneimittel bedingt:

Systemorganklasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	Depression
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		pfeifendes Atmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Verstopfung, Bauchschwellung, Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	trockene Haut	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Unwohlsein, periphere Ödeme	Fibrose an der Injektionsstelle, Schmerzen
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Die Gabe von Ceplene oder IL-2 durch schnelle Infusion oder Injektion in Gefäßräume, in höheren Dosen als zugelassen, kann die mit Ceplene verbundenen Nebenwirkungen verstärken.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien,  
ATC-Code: L03AX14.

#### Wirkmechanismus

Ceplene/IL-2 ist eine Immuntherapie, die das Ziel hat, die immunvermittelte Zerstörung restlicher myeloischer Leukämiezellen zu induzieren und dadurch ein Rezidiv der Leukämie zu verhindern. Ceplene hat die Aufgabe, Lymphozyten zu schützen, und zwar insbesondere NK-Zellen und T-Zellen, die für die immunvermittelte Zerstörung restlicher Leukämiezellen verantwortlich sind. IL-2 hat die Aufgabe, die Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen zu fördern, indem es die antileukämischen Eigenschaften dieser Zellen aktiviert und diese Zellpopulationen durch Induktion der Zellzyklusproliferation verbreitet.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Der Mechanismus, durch den Ceplene die antileukämische Funktion von Lymphozyten bei AML verbessert, ist nicht völlig geklärt; wahrscheinlich beruht er auf der Inhibition reaktiver Sauerstoffspezies (ROS oder „reaktive Sauerstoffspezies“), die von Monozyten/Makrophagen und Granulozyten synthetisiert werden. ROS begrenzen bekanntlich die antileukämischen Wirkungen von Lymphozytenaktivatoren wie IL-2, indem sie Dysfunktion und Tod durch Apoptose in NK-Zellen und T-Zellen auslösen. Ceplene hemmt das Enzym NADPH-Oxidase, das die Bildung und Freisetzung von ROS aus Phagozyten einleitet. Durch Hemmung der Oxidasefunktion und Reduzierung der ROS-Produktion schützt Ceplene die von IL-2 aktivierten NK-Zellen und T-Zellen vor Inhibition und Apoptose durch reaktive Sauerstoffspezies. Die gleichzeitige Gabe von Ceplene und IL-2 hat deshalb das Ziel, die antileukämischen Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen zu optimieren.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 2 klinische Studien durchgeführt, um die Anwendung von Ceplene für die Aufrechterhaltung der Remission bei erwachsenen AML-Patienten zu bewerten. AML-1 war eine Studie, die 39 AML-Patienten in Remission einschloss, um die Dosis und praktische Anwendbarkeit von Ceplene in Kombination mit IL-2 zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie wurden für die Entwicklung und die Durchführung einer multinationalen Phase-III-Studie benutzt. Die randomisierte

Phase-III-Studie (0201) verglich die Behandlung von Ceplene+IL-2 mit keiner Behandlung bei 261 Patienten in erster Remission (CR1) und bei weiteren 59 Patienten in erneuter Remission nach Rezidiv (CR > 1). Bei den CR1-Patienten stieg die mediane Dauer des leukämiefreien Überlebens von 291 Tagen (9,7 Monate) auf 450 Tage (15 Monate) nach Behandlung mit Ceplene/IL-2 gegenüber keiner Behandlung (ITT, p = 0,01, n = 261). Die Anzahl der CR1-Patienten, die 3 Jahre lang leukämiefrei bleiben, betrug 40 % nach Behandlung mit Ceplene+IL-2 gegenüber 26 % bei Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten (p = 0,01).

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

### Kinder und Jugendliche

Ceplene ist zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert. Es liegen keine Daten zu den pharmakodynamischen Eigenschaften bei Kindern unter 18 Jahren vor.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Histamin wird nach subkutaner Injektion schnell absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 10 Minuten nach Beendigung der subkutanen Infusion erreicht. Die Histaminkonzentrationen und die PK waren sowohl innerhalb der Gruppe normaler Freiwilliger als auch in der Patientengruppe während der Studien sehr variabel.

### Verteilung

Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden einen höheren Grad an Variabilität der systemischen Exposition.

Insgesamt war die systemische Exposition von Ceplene bei Patienten höher als bei gesunden Probanden. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Es ist nicht bekannt, ob Histamin in die Plazenta übergeht.

### Biotransformation/Elimination

Histamin wird über den Stoffwechsel in Niere, Leber und anderen Geweben eliminiert. Die in den Histaminstoffwechsel involvierten Hauptenzyme sind HNMT (Histamin-N-Methyltransferase) und DAO (Diaminoxidase). Die Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit betrug bei Patienten 0,75 bis 1,5 Stunden.

Alter oder Gewicht haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Histamin. Die Clearance von Ceplene ist bei Frauen zweimal so hoch, was zu einer beträchtlich niedrigeren systemischen Exposition als bei Männern führt.

### Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Histamin ist bei gesunden Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu Freiwilligen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz ähnlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kam es bei Histaminkonzentrationen im Plasma, die keine bemerkenswerte Senkung des Blutdrucks bei anderen Patienten verursachte, zu Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Demzufolge können Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegenüber den blutdrucksenkenden Wirkungen exogen gegebenen Histamins anfälliger sein als Patienten mit normaler Nierenfunktion oder Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz. Der Grad der Niereninsuffizienz hat zwar eine geringe Auswirkung

auf die PK-Disposition von Histamin, aber bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei der Gabe von Histamin Vorsicht geboten.

### Leberinsuffizienz

Eine Studie wurde durchgeführt, um die PK von Histamin bei normalen Freiwilligen im Vergleich zu Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz zu messen. Es bestanden keine klinisch signifikanten Unterschiede in den Sicherheitsparametern oder in der Pharmakodynamik. Die Histaminkonzentrationen im Plasma waren sehr variabel und in den Patientengruppen mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz beträchtlich höher (10- bzw. 5-mal höhere mediane Werte als bei normalen Freiwilligen). Bei Patienten mit allen Schweregraden von Leberinsuffizienz können 30–60 Minuten nach Gabe von Ceplene+IL-2 Tachykardie oder Hypotonie auftreten.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokaler Verträglichkeit und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Effekte (in Studien) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Ceplene durchgeführt.

Bei Ratten oder Kaninchen war Histamindihydrochlorid in Dosierungen, die zu mehreren hundertfach größeren systemischen Expositionen führten als die klinische Exposition, nicht teratogen. Bei weiblichen Ratten, die vor der Paarung bis zum siebten Gestationstag Histamindihydrochlorid erhielten, wurden leicht reduzierte Zahlen der Implantationen und lebensfähiger Föten festgestellt, aber ohne eine Dosis-Response-Beziehung und innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolldaten. In einer peri-postnatalen Entwicklungsstudie verursachten hohe Dosen von Histamindihydrochlorid maternelle Toxizität, und die Nachkommen zeigten Toxizität während der Laktation (weniger lebende Junge an Tag 21 im Vergleich zur Laktation an Tag 4), nicht aber nach dem Absetzen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungsmitteln oder Infusionslösungen gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### Ceplene

Nicht einfrieren.

## Interleukin-2 (IL-2; Aldesleukin)

Verdünntes IL-2 (Aldesleukin), das in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen abgegeben wird, ist im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit Brombutylgummistopfen und abziehbarer Aluminiumversiegelung, die 0,5 ml Lösung (0,70 ml, einschließlich Überfüllung) enthält.

Jeder Umkarton enthält 14 Durchstechflaschen.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### Ceplene

Die Durchstechflaschen enthalten 0,5 ml Lösung (0,70 ml, einschließlich Überfüllung), um die Dosisentnahme einer Einzeldosis von 0,5 ml zu erleichtern.

Die Patienten sollten Polypropylenspritzen mit Schutzkappe erhalten und sollten unterwiesen werden, wie 0,5 ml Lösung in die Spritze aufzuziehen sind.

Die Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbung vor der Gabe zu untersuchen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## Interleukin-2 (IL-2; Aldesleukin)

Verdünntes IL-2 (Aldesleukin), das in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen abgegeben wird, ist von der Apotheke in einem kontrollierten Sterilbereich herzustellen und in einem Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufzubewahren.

### Erster Zubereitungsschritt

Jede Durchstechflasche Aldesleukin (1,3 mg pro Durchstechflasche) wird aseptisch mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (siehe Fachinformation des im Handel erhältlichen Aldesleukin).

Leiten Sie das Lösungsmittel gegen die Längswand der Durchstechflasche, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Vorsichtig schwenken, um eine vollständige Auflösung des Pulvers zu erleichtern. Während des gesamten Herstellungsvorgangs die Durchstechflasche NICHT schütteln!

Die entstehende Lösung enthält  $22 \times 10^6$  IE (1 300 µg) Aldesleukin pro 1,2 ml.

### Folgende Verdünnung auf 200 µg/ml

Der vollständige Inhalt der zubereiteten Durchstechflasche (1,2 ml) wird danach unter aseptischen Bedingungen mit 5,3 ml 5%iger (Gewicht/ Volumen) Dextrose-Lösung für Injektionszwecke weiter auf ein Gesamtvolumen von 6,5 ml verdünnt, so dass eine Endkonzentration von 200 µg/ml ( $3,3 \times 10^6$  IE/ml) IL-2 (Aldesleukin) entsteht.

Wenn die Zubereitung und Verdünnung erfolgt ist, ist die Haltbarkeit verdünnten IL-2 (Aldesleukins) in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen bis zu einer Dauer von 21 Tagen belegt, solange es gekühlt (bei einer Temperatur von 2 °C – 8 °C) aufbewahrt wird.

Bitte beachten Sie Abschnitt 4.2 für die IL-2-Abgabehinweise.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/477/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 07/10/2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/07/2018

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**



## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

## **E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist und gemäß Artikel 14(8) der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen durchführen:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Der Zulassungsinhaber soll jährlich Aktualisierungen zu jedweden neuen Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin 2 (IL-2) behandelt werden, vorlegen.	Jährlich, gleichzeitig mit der Vorlage von PSURs

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**Umkarton**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml Injektionslösung  
Histamindihydrochlorid

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml Lösung enthält 0,5 mg Histamindihydrochlorid.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, und Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
14 Durchstechflaschen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zur subkutanen Anwendung.  
Langsam über einen Zeitraum von 5–15 Minuten injizieren.

### **6. WARNHINWEISE, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMENS**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/477/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Untersuchen Sie vor der Anwendung visuell jede Durchstechflasche auf kleine Teilchen und Verfärbungen. Wenden Sie nur klare und farblose Lösungen an.

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Ceplene

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

Durchstechflasche

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml Injektionslösung  
Histamindihydrochlorid  
Nur zur subkutanen Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Ceplene 0,5 mg/0,5 ml Injektionslösung Histamindihydrochlorid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ceplene und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ceplene beachten?
3. Wie ist Ceplene anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ceplene aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Ceplene und wofür wird es angewendet?

Ceplene gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als immunmodulatorische Arzneimittel bezeichnet werden. Diese Arzneimittel helfen dem Immunsystem des Körpers, Krankheiten wie Krebs zu bekämpfen, indem sie die natürliche Funktion des Immunsystems bei der Bekämpfung der Krankheit stärken. Der Wirkstoff in Ceplene ist Histamindihydrochlorid; er ist identisch mit einer natürlich vorkommenden Substanz im Körper. Seine Anwendung erfolgt zusammen mit niedrigen Dosen von Interleukin-2 (IL-2), einem anderen Arzneimittel, das dem Immunsystem hilft, Krankheiten wie Krebs zu bekämpfen.

Ceplene wird zusammen mit IL-2 angewendet, um einen besonderen Typ von Leukämie zu behandeln, der als akute myeloische Leukämie (AML) bezeichnet wird. AML ist ein Blutkrebs, der Zellen der Blutbildung im Knochenmark befällt. Ceplene wird angewendet, um die Remission (die Phase, in der die Krankheit nicht mehr so schwer oder gar nicht mehr nachweisbar ist) aufrechtzuerhalten. Ceplene mit IL-2 hilft Ihrem Immunsystem, alle restlichen Krebszellen nach einer vorausgegangenen Krebsbehandlung anzugreifen.

Während Ihrer Behandlung verwenden Sie stets beide Arzneimittel, IL-2 UND Ceplene. Wenn Sie Fragen zu Ceplene oder IL-2 haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ceplene beachten?

### **Ceplene darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Histamin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwere Herzprobleme haben.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel erhalten:
  - Steroide wie Prednison und Dexamethason. Sie werden angewendet, um die Aktivität des Immunsystems zu hemmen (Immunsuppressiva) und Entzündungen zu verringern.
  - Clonidin, ein Arzneimittel zur Senkung hohen Blutdrucks.
  - H<sub>2</sub>-Blocker wie Cimetidin, Ranitidin, Famotidin oder Nizatidin, die zur Behandlung von Magengeschwüren, Verdauungsstörungen (Dyspepsie) oder Sodbrennen angewendet werden.
- wenn Sie eine Stammzelltransplantation (eine Art Knochenmarktransplantation) von einem Spender erhalten haben.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Ceplene anwenden.

Ceplene und IL-2 dürfen nicht gleichzeitig injiziert werden. Zuerst muss IL-2 injiziert werden. Ceplene muss 1 bis 3 Minuten später injiziert werden.

Ceplene muss langsam in die Gewebeschicht direkt unter der Haut (subkutan) injiziert werden, und zwar über einen Zeitraum von etwa 5 bis 15 Minuten. Schnelle Injektion kann dazu führen, dass Ihr Blutdruck abfällt und Sie sich schwach fühlen oder sogar das Bewusstsein verlieren.

Sie werden Ihre Behandlung mit Ceplene in der Klinik unter Aufsicht eines Arztes beginnen. Sie müssen überwacht werden, um zu prüfen, wie Sie auf die Behandlung reagieren. Ihr Arzt kontrolliert Ihren Blutdruck, Ihren Puls und Ihre Lungenfunktion. Während der Behandlung führt Ihr Arzt auch einige Bluttests durch.

Wenn Sie eine der folgenden Erkrankungen hatten, werden Sie während der nächsten Behandlungstage oder der nächsten Behandlungszyklen im Krankenhaus überwacht:

- blutende Geschwüre,
- Schlaganfall,
- Verengung der Arterien (systemische periphere arterielle Krankheit),
- Herzkrankheit (bei schweren Herzproblemen siehe vorstehenden Abschnitt „Ceplene darf nicht angewendet werden“),
- eine Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte (eine Krankheit, bei der das Immunsystem die eigenen Zellen oder Gewebe des Körpers angreift, wie z. B. systemischer Lupus, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung oder Psoriasis).

Wenn Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, das unter dem Abschnitt „Anwendung von Ceplene zusammen mit anderen Arzneimitteln“ aufgeführt ist, oder wenn Sie sich einer Operation oder einer speziellen Röntgenuntersuchung unterziehen müssen, die eine Injektion erfordert, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber.

Wenn Sie eine Infektion haben, wird Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen. Wenn Sie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn dieser Behandlung eine Infektion hatten, bei der Sie Arzneimittel zur Behandlung der Infektion (Antibiotika, Antimykotika oder antivirale Mittel) einnehmen mussten, werden Sie von Ihrem Arzt engmaschig überwacht.

Wenn Sie Nierenprobleme haben, informieren Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels darüber. Der Blutdruck kann absinken.

Wenn Sie Leberprobleme haben, informieren Sie Ihren Arzt vor Anwendung dieses Arzneimittels darüber. Ihr Arzt wird unter Umständen Ihre Dosis ändern.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von Ceplene wird nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen, da es keine Informationen über die Anwendung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe gibt.

### **Anwendung von Ceplene zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich nicht um verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, **besprechen Sie dies unbedingt mit Ihrem Arzt** oder Apotheker, bevor Sie Ceplene anwenden. Einige dieser Arzneimittel dürfen während der Behandlung mit Ceplene nicht eingenommen werden und erfordern eventuell spezielle Vorsichtsmaßnahmen:

- **Steroide** wie Prednison und Dexamethason. Sie werden angewendet, um die Aktivität des Immunsystems zu hemmen und Entzündungen zu verringern (siehe oben „Ceplene darf nicht angewendet werden“).
- **H<sub>2</sub>-Blocker** wie Cimetidin, Ranitidin, Famotidin oder Nizatidin, die zur Behandlung von Magengeschwüren, Verdauungsstörungen (Dyspepsie) oder Sodbrennen angewendet werden (siehe oben „Ceplene darf nicht angewendet werden“).
- **Antihistaminika**, die zur Behandlung von Allergie angewendet werden.
- Bestimmte **Antipsychotika**, wie Chlorpromazin, Flupenthixol, Thoridazin, Clozapin und Risperidon. Sie werden angewendet, um Geisteskrankheiten zu behandeln.
- **Trizyklische Antidepressiva** wie Amitriptylin, Imipramin oder **Monoaminoxidasehemmer**, wie Phenelzin, Isocarboxazid, Tranylcypromin oder Moclobemid. Sie werden zur Behandlung von Depressionen angewendet.
- **Arzneimittel gegen Malaria oder zur Behandlung von Infektionen, die für die Schlafkrankheit verantwortlich sind.**
- **Betablocker**, wie Propranolol, Metoprolol, Atenolol. Diese werden bei Angina und Herzschlagstörungen angewendet.
- Jede Behandlung von **hohem Blutdruck** (zum Beispiel Thiaziddiuretika [Bendrofluazid], ACE-Hemmer [Captopril], Calciumantagonisten [Nifedipin] und Alphablocker [Prazosin]).

Wenn Sie einer **Operation** oder speziellen **Röntgenuntersuchung** unterzogen werden sollen, bei denen eine Injektion erforderlich ist, stellen Sie zunächst sicher, dass Ihr Arzt weiß, dass Sie Ceplene erhalten. Bestimmte Arzneimittel, die für eine Operation angewendet werden (z. B. neuromuskuläre Blocker und narkotische Schmerzmittel) oder Kontrastmittel (Farbstoffe), die für bestimmte Röntgenstrahlen verwendet werden, können dieses Arzneimittel beeinträchtigen.

### **Anwendung von Ceplene zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Es liegen keine Informationen über die Interaktionen von Ceplene mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol vor. Ceplene wird subkutan injiziert, so dass die Aufnahme von Nahrungsmitteln und Getränken im Magen-Darm-Trakt nicht beeinflusst wird.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Informationen für die Verwendung von Ceplene bei Schwangeren vor. Deshalb darf die Behandlung mit Ceplene und IL-2 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Sowohl Männer als auch Frauen, die diese Behandlung anwenden, müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden, da es wichtig ist, während der Behandlung mit Ceplene und IL-2 kein Kind zu empfangen bzw. zu zeugen.

Es ist nicht bekannt, ob Ceplene in die Muttermilch übergeht. Deshalb dürfen Ceplene und IL-2 während des Stillens nicht angewendet werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Innerhalb einer Stunde nach Gabe einer Ceplene-Injektion dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen, weil dies den Blutdruck senken kann, was zu Schwindel, Benommenheit und verschwommenem Sehen führt und Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen kann.

### **3. Wie ist Ceplene anzuwenden?**

Wenden Sie Ceplene immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Behandlung muss von einem Arzt mit speziellen Kenntnissen über die akute myeloische Leukämie verordnet und überwacht werden.

#### **Dosierung**

Da Sie sowohl IL-2 als auch Ceplene in einer kombinierten Behandlung anwenden, werden Informationen zu beiden Dosierungen gegeben:

#### Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 wird zweimal täglich als subkutane Injektion (in die Gewebeschicht direkt unter der Haut) 1 bis 3 Minuten vor der Injektion von Ceplene injiziert. Jede Dosis wird nach Ihrem Körpergewicht berechnet. Ihr Arzt sagt Ihnen, wie viel das ist, und wie dies zu injizieren ist.

#### Ceplene

Die übliche Dosis von Ceplene beträgt 0,5 ml Lösung zweimal täglich und wird langsam subkutan (in die Gewebeschicht direkt unter der Haut) injiziert.

Ceplene muss 1 bis 3 Minuten nach IL-2 injiziert werden.

Die beiden Arzneimittel IL-2 und Ceplene werden beide zweimal täglich mit mindestens 6 Stunden Abstand zwischen den Injektionen injiziert.

#### Behandlungsphasen und Behandlungspausen

Die Behandlung mit IL-2 und Ceplene dauert 81 Wochen und erfolgt zyklisch.

- Für die ersten 18 Wochen: Sie wenden IL-2 und Ceplene 3 Wochen lang täglich an und machen danach eine Pause von 3 Wochen (überhaupt keine Behandlung).
- Für die folgenden 63 Wochen: Sie wenden IL-2 und Ceplene 3 Wochen lang täglich an und machen danach eine Pause von 6 Wochen (überhaupt keine Behandlung).

#### Selbstinjektion von Ceplene

Ihr Arzt kann gegebenenfalls entscheiden, dass es für Sie bequemer wäre, sich IL-2 und Ceplene selbst zu injizieren. Ihr Arzt oder Ihr Krankenpfleger/Ihre Krankenpflegerin zeigt Ihnen, wie Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren. Versuchen Sie auf keinen Fall, eine Selbstinjektion vorzunehmen, bevor Sie nicht von einer qualifizierten Fachkraft dazu angeleitet wurden.

Es wird empfohlen, dass immer jemand bei Ihnen ist, wenn Sie sich dieses Arzneimittel injizieren, z. B. ein erwachsenes Familienmitglied, ein Freund oder ein anderer Vertreter des Pflegepersonals, der Ihnen helfen könnte, wenn Sie sich schwindelig fühlen oder das Bewusstsein verlieren.

Um weitere Instruktionen zu erhalten, wie Sie sich dieses Arzneimittel selbst injizieren, lesen Sie bitte den Abschnitt „ANWEISUNGEN ZUR SELBSTINJEKTION VON CEPLENE“ am Ende dieser Packungsbeilage.

Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, dass die Verwendung einer Spritzenpumpe angebracht ist, um die Injektion von Ceplene zu regulieren. Wenn Sie eine Spritzenpumpe verwenden, müssen Sie genau die Bedienungsanleitung des Pumpenherstellers und die Anwendungsunterweisung Ihres Arztes und/oder Ihres Krankenpflegers/Ihrer Krankenpflegerin befolgen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Ceplene angewendet haben, als Sie sollten**

Sie müssen dieses Arzneimittel genau nach Verordnung Ihres Arztes anwenden. Wenn Sie versehentlich mehr injizieren, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von Ceplene vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben. Setzen Sie die Behandlung, wie verordnet, fort. Wenn Sie an einem Tag eine Dosis vergessen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Anwendung von Ceplene abbrechen**

Wenn Sie die Anwendung von Ceplene abbrechen wollen, sollten Sie versuchen, Ihren Arzt vorher um Rat zu fragen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie sich dazu entschieden haben, die Anwendung von Ceplene abzubrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Ceplene gemäß Beschreibung in dieser Packungsbeilage beobachtet wurden:**

Hypotonie (niedriger Blutdruck) kann sehr häufig auftreten und kann zu Benommenheit und Bewusstlosigkeit führen. Falls Sie nach der Anwendung von Ceplene starken Blutdruckabfall bemerken, bitte informieren Sie Ihren Arzt sofort oder zumindest vor Anwendung weiterer Ceplene Injektionslösungen.

### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (können bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten)

- Anstieg der Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen im Blut (Eosinophilie) und Abnahme der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Kopfschmerzen und Schwindel

- Geschmacksstörungen (Dysgeusie)
- Herzjagen (Tachykardie)
- Erröten der Haut (Flush)
- Husten, Atemnot (Dyspnoe)
- Infektionen der oberen Atemwege
- Übelkeit, Verdauungsstörungen (Dyspepsie) und Durchfall
- Hautausschlag
- Gelenk- und Muskelschmerzen (Arthralgie und Myalgie)
- Entzündete, granuliertete Haut an der Injektionsstelle, Mattigkeit, Fieber (Pyrexie), Rötung an der Injektionsstelle, Hitzegefühl, Reaktionen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Schüttelfrost, Entzündung und Schmerzen an der Injektionsstelle.

**Häufige Nebenwirkungen** (können bei bis zu 1 von 10 Personen auftreten)

- Verminderung der Anzahl von weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Verminderung der Anzahl eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Appetitlosigkeit (Anorexie)
- Schlaflosigkeit (Insomnie)
- Herzklopfen (Palpitationen)
- Verstopfte Nase
- Erbrechen, Oberbauchbeschwerden und trockener Mund
- Magenentzündung (Gastritis)
- Bauchblähung
- Anomale Rötung der Haut (Erytheme), vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrosis), Nachtschweiß und Juckreiz (Pruritus)
- Gliederschmerzen und Rückenschmerzen
- Nesselausschlag, blaue Flecke, Hautausschlag und Schwellung an der Injektionsstelle, Schwächegefühl (Asthenie) und Schmerzen in der Brust

**Zusätzliche Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Ceplene in anderen Behandlungsarten beobachtet wurden**

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können bei mehr als 1 von 10 Personen auftreten)

- Trockene Haut
- Angstgefühl
- Gefühl allgemeinen Unwohlseins oder innerer Unruhe
- Ansammlung von Flüssigkeit im Körper, besonders in den Beinen (Ödeme)
- Gewichtsabnahme

**Häufige Nebenwirkungen** (können bei weniger als 1 von 10 Personen auftreten)

- Schwindelgefühl (Vertigo)
- Ihr Körper erzeugt nicht genug Thyroxin, eine chemische Substanz des Körpers, die als Hormon bezeichnet wird (Hypothyreoidismus)
- Abnahme der Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Austrocknung des Körpers (Dehydratation)
- Depression
- Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl der Haut (Parästhesien)
- Hitzewallungen
- Pfeifendes Atmen
- Verstopfung, geschwollener Bauch, entzündeter Mund
- Schmerzen und Bildung von Extra-Gewebe in der Haut rund um die Injektionsstelle

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### 5. Wie ist Ceplene aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

#### Ceplene

Sie dürfen Ceplene nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht einfrieren.

Die Lösung ist visuell auf kleine Teilchen und Verfärbung vor der Gabe zu untersuchen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

#### Interleukin-2 (IL-2; Aldesleukin)

Bewahren Sie gefüllte, mit einer Kappe verschlossene Spritzen mit verdünntem IL-2, die Ihnen Ihr Apotheker ausgehändigt hat, bis zur Verwendung im Kühlschrank (bei 2 °C – 8 °C) auf.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

### 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### Was Ceplene enthält

- Der Wirkstoff ist Histamindihydrochlorid. Eine Durchstechflasche enthält 0,5 mg Histamindihydrochlorid in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid; es kann ebenfalls Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur Einstellung des pH-Wertes enthalten.

#### Wie Ceplene aussieht und Inhalt der Packung

Ceplene ist eine klare, farblose Flüssigkeit. Sie wird in einer Durchstechflasche aus Glas mit grauem Gummipfropfen und einem Originalverschluss mit blauer abziehbarer Aluminiumversiegelung geliefert.

Ceplene ist in Packungsgrößen von 14 Durchstechflaschen erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

## Hersteller

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>. Sie finden dort auch Links zu anderen Websites über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

## **ANWEISUNGEN ZUR SELBSTINJEKTION VON CEPLENE**

Dieser Abschnitt enthält Informationen, wie Sie sich die Injektion von Ceplene selbst geben können.

### **In Abschnitt 3 „Wie ist Ceplene anzuwenden?“ finden Sie allgemeine Informationen zu der Dosierung und wie Ceplene und IL-2 anzuwenden sind.**

Lesen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig durch. Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich die Injektion selbst zu geben, bevor Ihr Arzt oder Ihr Krankenpfleger/Ihre Krankenpflegerin Sie nicht speziell darin unterwiesen haben. Wenn Sie nicht sicher sind, wie Sie sich die Injektion selbst geben sollen, oder noch weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Krankenpfleger/Ihre Krankenpflegerin.

Wenn Sie sich während oder nach der Injektion einer Ohnmacht nahe oder benommen fühlen, sagen Sie dies Ihrem Arzt, bevor Sie Ihre nächste Dosis injizieren. Ihr Arzt wird eventuell die Zeit, die Sie brauchen, um die Injektion vollständig durchzuführen, verlängern oder Ihre Dosis ändern.

Sie müssen Ceplene und IL-2 zweimal täglich durch subkutane Injektion (in die Gewebeschicht direkt unter der Haut) entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes injizieren.

Stets zuerst IL-2 injizieren. Ceplene ist **1 bis 3 Minuten später zu injizieren**.

Ceplene darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und darf nicht verdünnt werden.

Ihr Arzt erklärt Ihnen, wie IL-2 vorzubereiten und zu injizieren ist.

Es wird empfohlen, dass **immer jemand bei Ihnen ist, wenn Sie sich Ceplene injizieren**, wie z. B. ein erwachsenes Familienmitglied, ein Freund oder Pflegepersonal, um Ihnen zu helfen, wenn Sie sich benommen oder einer Ohnmacht nahe fühlen.

## **VORBEREITUNG FÜR DIE INJEKTION VON CEPLENE**

Für die Vorbereitung einer Dosis Ceplene benötigen Sie Folgendes:

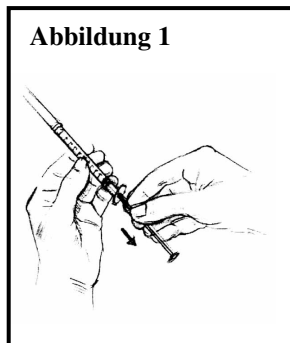
- 1 Durchstechflasche mit Ceplene-Lösung (0,5 ml)
- 1 sterile geeichte Spritze mit Nadel



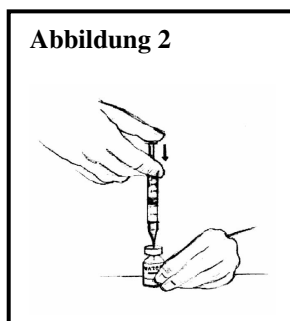
- 1 Alkoholtupfer

## Methode

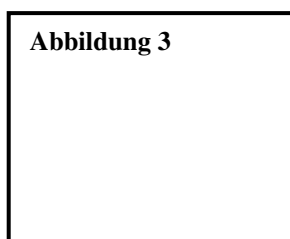
1. Nehmen Sie 1 Durchstechflasche aus dem Umkarton. Kontrollieren Sie das Verfalldatum (Verwendbar bis) auf dem Etikett der Durchstechflasche.
2. Benutzen Sie die Durchstechflasche nicht, wenn das Datum des letzten Tags des angegebenen Monats überschritten ist.
3. Waschen Sie sich Ihre Hände sorgfältig mit Wasser und Seife.
4. Kontrollieren Sie nochmals das Etikett der Durchstechflasche, um sicherzustellen, dass Sie das richtige Arzneimittel anwenden. Die Lösung muss klar und farblos sein. Ist dies nicht der Fall, nehmen Sie eine andere Durchstechflasche und informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
5. Entfernen Sie die Plastikkappe von der Durchstechflasche, wodurch der Pfropfen mit dem kreisrunden Innenteil aus Gummi freigelegt wird.
6. Verwenden Sie einen Alkoholtupfer, um das Gummiteil des Pfropfens zu reinigen. Berühren Sie den Pfropfen nicht mit den Händen.
7. Nehmen Sie die sterile Spritze. Beachten Sie die mit Ziffern versehenen Markierungen. Jede Markierung (0,1, 0,2, 0,3 usw.) stellt ein Zehntel eines Milliliters (0,1 ml) dar. Lassen Sie die Schutzkappe auf der Nadel und ziehen Sie den Kolben zurück, um so Luft bis zu der Höhe (Milliliterzahl) in die Spritze zu ziehen, die Ihnen Ihr Arzt angegeben hat. **Siehe Abbildung 1.**

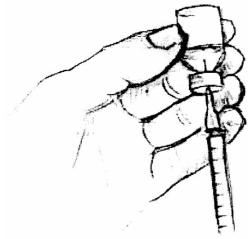


8. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel. Stellen Sie die Durchstechflasche auf eine flache Oberfläche, und führen Sie die Nadel direkt durch den Gummipfropfen in die Durchstechflasche ein.
9. Drücken Sie den Kolben der Spritze herunter, um Luft in die Durchstechflasche zu injizieren. **Siehe Abbildung 2.**



10. Nehmen Sie die Durchstechflasche und die Spritze in die Hand, und halten Sie die Durchstechflasche dabei verkehrt herum. Halten Sie die Spritze so, dass die Spitze der Nadel leicht über dem Gummistopfen, aber noch in der Lösung steht. **Siehe Abbildung 3.**





11. Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um die Lösung in die Spritze zu ziehen. Füllen Sie die Spritze bis zu der Höhe (Milliliterzahl), die Ihnen der Arzt angegeben hat. Wenn Luftblasen in der Spritze auftreten, drücken Sie die Lösung langsam in die Durchstechflasche zurück, und ziehen Sie die Lösung erneut ein.
12. Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche. Legen Sie die Spritze nicht ab, und lassen Sie die Nadel mit nichts in Berührung kommen.
13. Setzen Sie die Schutzkappe wieder auf die Nadel. Legen Sie die Spritze nun auf eine saubere flache Oberfläche.
14. Eventuell ist noch ein kleiner Rest Lösung in der Durchstechflasche geblieben. Dieser ist in einer Apotheke zur Entsorgung abzugeben.  
HINWEIS: Die Ceplene Durchstechflasche enthält eine Überfüllung, um die Dosisentnahme einer Einzeldosis von 0,5 ml zu ermöglichen.
15. Kontrollieren Sie die Spritze noch einmal, um sicherzustellen, dass Sie die richtige Menge aus der Durchstechflasche entnommen haben.
16. Nehmen Sie die Spritze, und befolgen Sie die nachstehenden „ANWEISUNGEN ZUR INJEKTION“.

## ANWEISUNGEN ZUR INJEKTION

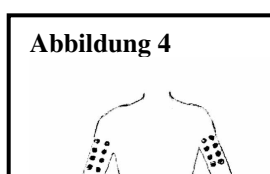
Sie injizieren normalerweise zwei Dosen von 0,5 ml am Tag, sofern der Arzt Ihnen nicht eine niedrigere Dosis verordnet hat.

Für die Injektion benötigen Sie Folgendes:

- 1 vorbereitete Spritze für Ihre IL-2-Injektion (Beachten Sie die IL-2-Gebrauchsanweisung und die Dosierungsanweisungen Ihres Arztes).
- 1 vorbereitete Spritze, die Ceplene enthält.
- Einen oder mehrere Alkoholtupfer.
- Eine Zeitmeßgerät, eine Uhr oder eine Armbanduhr mit einem Sekundenzeiger.
- Einen durchstichfesten Behälter, sodass Sie die gebrauchten Spritzen sicher entsorgen können.

## Methode

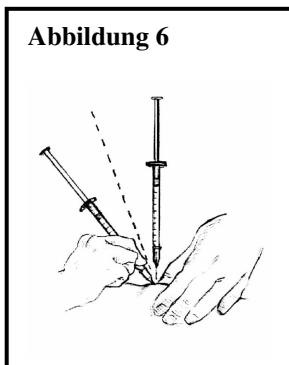
1. Suchen Sie sich einen bequemen, gut beleuchteten Sitzplatz, wo Sie sich zurücklegen können. Legen Sie die vorher vorbereiteten Spritzen mit IL-2 und Ceplene und einen geöffneten Alkoholtupfer an eine für Sie gut erreichbare Stelle. Zu Ihrer Sicherheit ist es sehr wichtig, dass Sie sich dort hinsetzen, wo Sie sich zurücklehnen oder flach hinlegen können, wenn Sie die Injektionen durchführen.
2. Injizieren Sie IL-2, wie Sie es gelernt haben.
3. Warten Sie 1 bis 3 Minuten.
4. Entscheiden Sie, wohin Sie Ceplene injizieren wollen. Sie können die inneren oder äußeren Oberschenkel, die Arme oder den Bauch als Injektionsstelle wählen. **Ceplene und IL-2 dürfen nicht in denselben Bereich injiziert werden.** Wenn Sie beispielsweise IL-2 in den linken Arm injizieren, könnten Sie Ceplene in den linken oder rechten Oberschenkel, in den Bauch oder in den rechten Arm injizieren. Wählen Sie sich immer auch eine andere Injektionsstelle aus. **Abbildung 4** zeigt die möglichen Injektionsstellen.



5. Achten Sie darauf, dass der Hautbereich, den Sie für die Injektion ausgewählt haben, freigelegt ist. Verwenden Sie einen Alkoholtupfer, um die Haut in diesem Bereich zu reinigen. Lassen Sie die gereinigte Haut 10 Sekunden trocknen.
6. Drücken Sie einen Teil der gereinigten Haut mit Daumen und Zeigefinger etwas zusammen (nicht quetschen). **Siehe Abbildung 5.**

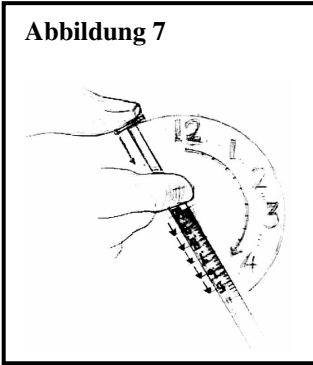


7. Halten Sie die Nadel entweder von oben nach unten (90°) oder schräg im Winkel von 45° zur Haut, und stechen Sie die Nadel soweit unter die Haut, wie diese durch eine schnelle Bewegung eindringt. Die Nadel muss unter die Haut, nicht aber in Blutgefäße unter der Haut gestochen werden. **Siehe Abbildung 6.**



8. Ziehen Sie den Kolben etwas zurück. **Wenn dabei Blut austritt, injizieren Sie Ceplene nicht, weil die Nadel in ein Blutgefäß gestochen hat.** Ziehen Sie die Spritze heraus und entsorgen Sie diese gemäß Anweisung. Nehmen Sie sich alle erforderlichen Bestandteile für die Injektion noch einmal neu zur Hand und beginnen Sie den gesamten Vorgang noch einmal von vorn, selbst wenn 3 Minuten nach der Injektion von IL-2 vergangen sind.
9. Beachten Sie die mit Ziffern versehenen Markierungen auf jeder Spritze. Jede Markierung (0,1, 0,2, 0,3 usw.) stellt ein Zehntel eines Milliliters (0,1 ml) dar.
10. Drücken Sie den Kolben in die Spritze, und injizieren Sie ein Zehntel eines Milliliters (0,1 ml) pro Minute oder noch langsamer je nach Anweisung Ihres Arztes. **Siehe Abbildung 7.**

Abbildung 7



11. **Injizieren Sie Ceplene niemals schneller bzw. niemals alles auf einmal.**
12. Wenn die Spritze leer ist, entfernen Sie die Spritze aus der Haut.
13. Drücken Sie mit dem Alkoholtupfer leicht auf die Injektionsstelle ohne zu reiben.
14. **Bleiben Sie 20 Minuten** nach der Injektion von Ceplene **sitzen oder liegen.**
15. Entsorgen Sie die Spritze in dem durchstichfesten Behälter gemäß Anweisung.