

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial 0,5 ml lahust sisaldab 0,5 mg histamiindihüdrokloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Säilitusravi Ceplene'ga on näidustatud täiskasvanud patsientidel, kellel on diagnoositud äge müeloidne leukeemia esimeses remissioonis ning keda samaaegselt ravitakse interleukiin-2-ga (IL-2). Ceplene tõhusust ei ole täielikult tõendatud üle 60 aasta vanustel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ceplene säilitusravi tuleb kasutada konsolideeriva ravi järel patsientidel, keda samaaegselt ravitakse IL-2-ga ägeda müeloidse leukeemia ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Ceplene annustamisjuhised koos IL-2-ga kasutamisel: vt lõik „Annustamine“ allpool.

Interleukiin-2 (IL-2)

IL-2 manustatakse kaks korda ööpäevas subkutaanse süstena 1–3 minutit enne Ceplene manustamist; iga IL-2 annus on 16 400 RÜ/kg (1 µg/kg).

Interleukiin-2 (IL-2) turustatakse kui rekombinantne IL-2; aldesleukiin. Lõigus 6.6 toodud juhendid manustamiseks ettevalmistamise ja säilitustingimuste kohta on aldesleukiini spetsiifilised.

Ceplene

0,5 ml lahusest piisab ühekordseks annuseks (vt lõik 6.6).

Ceplenet manustatakse 1 kuni 3 minuti järel pärast iga IL-2 süstet. Iga 0,5 ml Ceplene annus süstitakse aeglaselt, 5 kuni 15 minuti vältel.

Ravikuurid

Ceplene ja IL-2 manustatakse 10 ravikuurina: iga ravikuur koosneb 21-päevasest (3 nädalasest) manustamisperioodist, millele järgneb kolme- või kuuenädalane ravivaba periood.

1.–3. ravikuuri korral koosneb iga ravikuur 3-nädalasest raviperioodist, millele järgneb 3-nädalane ravivaba periood. 4.–10. ravikuuri korral koosneb iga ravikuur 3-nädalasest raviperioodist, millele järgneb 6-nädalane ravivaba periood.

Soovitav annustamisrežiim on esitatud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1: Ceplene ja IL-2 1.–3. ravikuur

Nädal (n)			Ravi
1. ravikuur	2. ravikuur	3. ravikuur	
n1 kuni n3 (1.–21. päev)	n7 kuni n9 (1.–21. päev)	n13 kuni n15 (1.–21. päev)	IL-2 16 400 RÜ/kg, millele järgneb 0,5 ml Ceplenet kaks korda ööpäevas.
n4 kuni n6	n10 kuni n12	n16 kuni n18	Ravivaba periood (3 nädalat)

* annuse ja annustamisskeemi muutmine: vt annustamismuudatused

Tabel 2: Ceplene ja IL-2 4.–10. ravikuuri korral kehtib tabelis 1 esitatu, välja arvatud ravikuuride arv ja ravivaba perioodi kestus

Nädal (n)							Ravi
Ravikuurid							
4	5	6	7	8	9	10	
n19 kuni n21	n28 kuni n30	n37 kuni n39	n46 kuni n48	n55 kuni n57	n64 kuni n66	n73 kuni n75	IL-2 16 400 RÜ/kg, millele järgneb 0,5 ml Ceplenet kaks korda ööpäevas.
n22 kuni n27	n31 kuni n36	n40 kuni n45	n49 kuni n54	n58 kuni n63	n67 kuni n72	n76 kuni n81	Ravivaba periood (6 nädalat)

* annuse ja annustamisskeemi muutmine: vt annustamismuudatused

Annustamismuudatused

Patsientidel peab jälgima raviga kaasnevate oodatavate sümptomaatiliste kõrvalnähtude ja laborinäitajate muutusi. Ceplene ja IL-2 annuseid tuleb vajaduse korral muuta, arvestades iga patsiendi individuaalset ravimitaluvust. Soovitav on muuta annustamist ravi algusjärgus. Annuste vähendamine võib olla ajutine või alaline.

Kui ilmneb Cepleneiga seotud toksilisus (hüpotensioon, peavalu), võib süsteaega pikendada 5 minutilt kuni 15 minutini.

1. astme toksilisusnähtudega patsiendid

Annustamist muuta ei soovitata, välja arvatud 1. astme neuroloogilise toksilisuse ja 1. astme generaliseerunud toksilise dermatiidi korral. Nende 1. astme toksilisusnähtude korral: vt soovitatavad annused järgmistest asjakohastest lõikudest.

1.–4. astme neuroloogilise toksilisuse nähtudega patsiendid

- 1.–3. astme toksilisusnähtude korral tuleb ravi katkestada, kuni on saavutatud 0. astme toksilisus. Seejärel tuleb ravi jätkata, vähendades nii Ceplene kui ka IL-2 annuseid 20% võrra.
- 4. astme toksilisusnähtude korral tuleb kaaluda ravi katkestamist.

1.–4. astme generaliseerunud toksilise dermatiidi nähtudega patsiendid

- 1. astme toksilisuse korral tuleb ravi 48 tunni võrra edasi lükata, kuni kõik sümptomid on kadunud. Seejärel tuleb ravi jätkata, kasutades Ceplene täisannust, kuid vähendades IL-2 annust 20% võrra.
- 2. astme toksilisuse korral tuleb IL-2 annust vähendada 50% võrra ja suurendada täisannuseni ainult siis, kui sümptomeid uuesti ei teki. Ceplene ja IL-2 annuste manustamise vahele peab jääma 60 minutit, seda ajavahemikku tuleb säilitada kogu ravi vältel.
- 3. ja 4. astme toksilisusnähtude korral tuleb ravi katkestada ja mitte jätkata enne, kui nähud on kadunud. Ravi tuleb jätkata alles pärast riski-kasulikkuse hindamist konkreetse patsiendi jaoks.

2. astme toksilisusnähtudega (sh toksiline toime südamele, neerudele ja maksale) patsiendid

- ravi tuleb katkestada, kuni toksilisusnähud on taandunud 1. astme nähtudeks;
- Ceplene annuse süsteaega tuleb pikendada kuni 15 minutini;
- südamele, maksale või neerudele toksilise toime korral tuleb nii Ceplene kui ka IL-2 annust vähendada 20% võrra.

3. ja 4. astme toksilisusnähtudega (sh hüpotensioon, arütmia) patsiendid

- ravi tuleb katkestada, kuni nähud on kadunud. 3. ja 4. astme toksilisusnähtude kadumiseks võib kaaluda kuni ühe ravikuuri edasilükkamist.

Püsiva hüpotensiooni, peavalu, arütmia ning südamele, maksale ja neerudele toksilise toime korral

- Ceplene annuse süsteaega tuleb pikendada kuni 15 minutini;
- nii Ceplene kui ka IL-2 annust tuleb vähendada 20% võrra.

Palavik

- IL-2 manustamine tuleb 24 tunniks katkestada ja seejärel jätkata manustamist 20% võrra väiksemas annuses.

Leukotsüütide üldarvu muutused

- IL-2 annust võib järelejäänud ravikuuri kestel vähendada 20% võrra ning kui järgmise ravikuuri kestel ilmnevad uuesti leukotsüütide arvu muutused, on soovitatav vähendada IL-2 annust alaliselt.

Lokaalne toksiline dermatiit

- ravi tuleb katkestada, kuni sümptomid on kadunud. Ravi võib jätkata, manustades Ceplene täisannusena ja vähendades IL-2 annust 50% võrra.

Patsientide erirühmad

Eakad

Ceplene efektiivsust ei ole üle 60-aasta vanustel patsientidel täielikult tõestatud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiendid võivad olla Ceplene vererõhku alandava toime suhtes tavalisest tundlikumad. Ehkki neerukahjustuse ulatusel puudub tõendatud toime Ceplene farmakokineetikale, tuleb raske neerukahjustusega patsientide korral olla Ceplene manustamisel ettevaatlik. Siiski ei ole tavaliselt vaja neerukahjustusega patsientidel Ceplene annust vähendada.

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide korral tuleb Ceplene manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 5.2). Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide korral on Ceplene sisaldus plasmas suurem ning nendel patsiendirühmadel esineb pärast Ceplene manustamist sagedamini tahhükardiat ja madalat vererõhku kui normaalse maksafunktsiooniga või kerge maksakahjustusega patsientidel. Ravimi sisalduse järgi plasmas ei saanud kõrvalnähte siiski ennustada ning kõrvalnähtude ja ravimiga kokkupuute vahel puudus kindel korrelatsioon. Maksakahjustusega patsientidel ei ole tavaliselt vaja Ceplene annust vähendada, kuid nendele Ceplene manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Ceplene ohutus ning efektiivsus alla 18 aastaste laste puhul ei ole veel kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ceplene on ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Ceplenet tuleb manustada 1 kuni 3 minuti järel pärast IL-2 subkutaanset manustamist, aeglase subkutaanse süstena kiirusega kuni 0,1 ml (0,1 mg histamiindihüdrokloriidi) minutis. 0,5 ml Ceplene annuse tavaline manustamisaeg on 5 minutit. Võimalike kõrvaltoimete vähendamiseks võib manustamisaega pikendada kuni 15 minutini, vt allpool. Ceplenet võib manustada ambulatoorselt infusioonisüsteemi abil või juhitava manuaalse subkutaanse süstena taimeriga süstla abil.

Esimene Ceplene ja IL-2 annus esimese ravikuuri esimesel päeval tuleb manustada haiglas arsti otsese järelevalve all. Patsiendi jälgimine esimesel ravipäeval peab hõlmama elutähtsaid näitajaid, sealhulgas pulss, vererõhk ja hingamissagedus. Kui patsiendi elutähtsates näitajates toimub märkimisväärne muutus, peab arst patsiendi seisundit hindama ja jätkama elutähtsate näitajate jälgimist; kõnealuseid patsiente tuleb jälgida ka järgmiste ravikuuride ajal.

Järgmisi Ceplene süsteid võib patsient ise kodus teha, kui ta on hästi mõistnud vajalikke ettevaatusabinõusid ja omab vastavat süstimisoskust.

Süsteid tuleb eelistatavalt teha järelevalvega oludes, täiskasvanud pereliikme, sõbra või muu hooldaja juuresolekul, kes on võimeline hüpotsiooni sümptomite ilmnemisel asjakohaselt reageerima.

Soovitavad süstepiirkonnad on reied ja kõht. Ceplenet ei tohi manustada samasse anatoomilisse piirkonda kui IL-2.

IL-2 ja Ceplenet kaks korda ööpäevas manustamise vahele peab jääma vähemalt 6 tundi. Patsient peab pärast Ceplene manustamist 20 minutit puhkama.

Juhiseid IL-2 manustamiseks lahustamiseks ning lahjendamiseks vaata turustatava IL-2 ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Märkimisväärsete südamepuudulikkusega, nt NYHA III/IV klassi patsiendid
- Süsteemset steroidravi, klonidiini ja H₂-retseptoreid blokeeriva toimega preparaate saavad patsiendid.
- Patsiendid, kellele on siirdatud allogeenseid tüvirakke.

- Rasedus.
- Imetamine.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ceplene tuleb manustada 1 kuni 3 minuti järel pärast IL-2 manustamist, mitte samal ajal. Kiire subkutaanne süste või veresoonde süstimine võib tekitada ägeda hüpotensiooni, tahhükardia või süngoobi (minestamise).

Ceplene ravi koos IL-2-ga tuleb kasutada halvasti kompenseeritud südamepuudulikkusega patsientide korral ettevaatlikult. Südamehaigusega patsientidel tuleb hinnata südame vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja seina funktsioneerimist EKG või koormustesti abil ja seejärel ravida ettevaatlikult.

Ravi ajal tuleb patsiente jälgida hüpotensioonist või hüpovoleemiast tingitud võimalike kliiniliste tüsistuste suhtes. 1. ravikuuri 1. päeval tuleb Ceplenet manustada haiglas arsti järelevalve all. Patsiendi jälgimine 1. ravipäeval peab hõlmama elutähtsaid näitajaid, sealhulgas pulssi, vererõhku ja hingamissagedust.

Patsiendi jälgimist tuleb järgnevate ravipäevade või ravikuuride ajal jätkata, kui patsient tunneb pärast Ceplene manustamist muutusi elutähtsates näitajates. Kui järgmiste ravikuuride ajal täheldatakse märkimisväärset hüpotensiooni või sellega seotud sümptomeid, tuleb annust vähendada ja vajaduse korral manustada ravimit haiglas, seni kuni reaktsioon ravimile võimaldab manustada ravimit kodus.

Ettevaatlik tuleb olla järgmiste patsientide korral: patsiendid, kellel on sümptomaatiline perifeersete arterite haigus, kellel on või on esinenud varem verejooksuga peptilisi haavandeid või söögitoruhaavandeid, kliiniliselt oluliste muutustega neeruhaigusi ja insult viimase 12 kuu jooksul. Vajaduse korral tuleb kaaluda samaaegset ravi prootonpumba inhibiitoriga.

Kliiniliselt olulise nakkusega patsientide, kelle ravi nõuab antibiootikumide, seene- või viirusevastaste ravimite kasutamist, või patsientide, kes lõpetasid eelneva nakkusvastase ravi kuni 14 päeva jooksul enne kõnealuse ravi algust, ravimisel tuleb olla ettevaatlik, välja arvatud juhul, kui antibiootikumide ja viirusevastaste ravimite kasutamine toimus profülaktilisel eesmärgil.

Patsiente, kellel on olnud autoimmuunhaigus (sh süsteemne luupus, põletikuline soolehaigus, psoriaas ja reumatoidartriit), tuleb ravida ettevaatlikult.

Soovitav on jälgida laboritestide tulemusi, sh standardsete vereanalüüside ja vere keemiliste näitajate analüüside tulemusi.

Järgmisi ravimeid saavaid patsiente tuleb ravida ettevaatlikult (vt lõik 4.5):

- beetablokaatorid või muud antihüpertensiivse toimega ravimid;
- H₁-blokaatorid ja H₁-retseptoreid blokeerivate omadustega neuroleptikumid (antipsühhootikumid);
- tritsüklilised antidepressandid, millel võivad olla H₁- ja H₂-retseptoreid blokeerivad omadused;
- monoaminooksüdaasi inhibiitorid ning malaaria- ja trüpanosoomiravimid;
- neuromuskulaarblokaatorid, narkootilised valuvaigistid ja mitmesugused kontrastained.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ehkki Ceplene ja IL-2 kooskasutamisel on annustamine erinev, peavad arstid tutvuma ka IL-2 ravimi omaduste kokkuvõttega ja pöörama tähelepanu ravimi koostoimetele.

H₂-retseptori antagonistide, mille imidasooli struktuur sarnaneb histamiiniga, nt tsimetidiini, süsteemseid steroide ja klonidiini, ei tohi Ceplene ravi ajal kasutada (vt lõik 4.3).

Beetablokaatoreid ja muid antihüpertensiivse toimega ravimeid tuleb Ceplene ravi ajal tarvitada ettevaatlikult. Kardiotoksiliste või vererõhku alandava toimega ravimite samaaegne manustamine võib suurendada Ceplene toksilisust.

Tuleb vältida H₁-retseptoreid blokeerivate antihistamiinide või H₁-retseptoreid blokeerivate omadustega neuroleptikumide (antipsühhootikumide) kasutamist, mis võivad Ceplene tõhusust vähendada.

Tritsüklilistel antidepressantidel võivad olla H₁- ja H₂-retseptoreid blokeerivad omadused ning nende kasutamist tuleb vältida.

Monoaminooksüdaasi inhibiitorid, malaaria- ja trüpanosoomiravimid võivad muuta Ceplene metabolismi ning nende kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.4).

On täheldatud, et neuromuskulaarblokaatorid, narkootilised valuvaigistid ja mitmesugused kontrastained võivad kutsuda esile endogeense histamiini vabanemist; seetõttu tuleb patsientide korral, kellele tehakse diagnostika- või kirurgiaprotseduure, kaaluda enne protseduuri Ceplene ravi lisanduvat mõju (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised ja seksuaalselt aktiivsed mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Ceplene ja IL-2'ga.

Rasedus

Kliinilised andmed Ceplene kokku puutunud raseduste kohta puuduvad. Loomuuringud on näidanud reproduktiivtoksilisust, kuid ainult emasloomadele toksiliste annuste korral, ning otsest kahjulikku toimet tiinusele, embrüo ja loote arengule, poegimisele või sünnijärgsele arengule ei ole leitud (Vt lõik 5.3). Ceplenet koos IL-2-ga ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Histamiini eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Histamiini eritumist rinnapiima ei ole loomuuringutes uuritud, kuid maternotoksiliste annuste korral ilmnes rottide järglastel imetamise varases staadiumis kerge toksilisus (Vt lõik 5.3). Ceplenet koos IL-2-ga ei tohi kasutada imetamise ajal.

IL-2 tarvitamise kohta raseduse ja imetamise ajal vt IL-2 ravimi omaduste kokkuvõte.

Fertiilsus

Mittekliinilised andmed Ceplene mõju kohta viljakusele puuduvad. Loomkatsetes ei ole kõrvaltoimeid viljakusele ilmnenu, välja arvatud implantatsiooni ja eluvõimeliste loodete arvu mõningane langus (Vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ceplene mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ceplene manustamine võib tekitada hüpotensiooni ja põhjustada pearinglust, minestamistunnet ja nägemise ähmastumist. Patsiendid ei tohi vähemalt ühe tunni jooksul pärast Ceplene manustamist juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

AML Ceplene ja IL-2-ga ravi uuringutes ilmnesid peaaegu kõigil patsientidel kõrvalnähud, millel võib olla vähemalt võimalik seos nende ravimitega.

Kõige sagedamad ilmnenu kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 30% IL-2 ja Ceplenet saanud patsientidel, olid nahapunetus, peavalu, väsimus, süstekoha granuloom, palavik ja süstekoha punetus.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvalnähud ägeda müeloidse leukeemia ravi uuringutes, millel võib olla võimalik seos väikeses annuses manustatud IL-2 koos Ceplene (n=280 IL-2 ja Ceplene ravirühmas), on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvalnähud esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) või teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioonid	Väga sage
	kopsupõletik	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	eosinofiilia, trombotsütopeenia	Väga sage
	leukopeenia, neutropeenia	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia	Sage
Psühhiaatrilised häired	unetus	Sage
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus, düsgeusia	Väga sage
Südame häired	tahhükardia	Väga sage
	südamepekslemine	Sage
Vaskulaarsed häired	nahaõhetus, hüpertensioon	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	kõha, düspnoe	Väga sage
	ninakinnisus	Sage
Seedetrakti häired	iiveldus, düspepsia, kõhulahtisus	Väga sage
	oksendamine, ülakõhuvalu, suukuivus, gastriit, kõhupuhitus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	Väga sage
	punetus, suurenenud higistamine, öine higistamine, kihelus	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	liigesevalu, lihasevalu	Väga sage
	jäsemevalu, seljavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	süstekoha granuloom, väsimus, palavik, süstekoha punetus, kuumatunne, reaktsioon süstekohas, süstekoha kihelus,	Väga sage

	gripitaoline seisund, süstekoha põletik, süstekoha valulikkus	
	nõgestõbi süstekohas, hematoom süstekohas, lööve süstekohas, süstekoha paistetus, nõrkus, rindkerevalu	Sage

Muud onkoloogilised (kaugelearenenud tuumor) uuringud

Ceplene ja väikeses annuses IL-2 manustamist on uuritud ka muudes kliinilistes uuringutes erinevate annustega (1,0 mg histamiindihüdrokloriidi kaks korda ööpäevas) ning erinevate IL-2 ja alfainterferooni annustamise skeemidega. Järgnevatel eespool loetlemata kõrvalnähtudel on vähemalt võimalik seos kõnealuste uuritavate ravimitega:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	Sage
Endokriinsüsteemi häired	hüpotüreoidism	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	isutus	Väga sage
	dehüdratsioon	Sage
Psühhiaatrilised häired	ärevus	Väga sage
	depressioon	Sage
Närvisüsteemi häired	paresteesia	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo	Sage
Vaskulaarsed häired	kuumahood	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	vilistav hingamine	Sage
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, kõhu distentsioon, stomatiit	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahakuivus	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	halb enesetunne, perifeerne turse	Väga sage
	süstekoha fibroos, valu	Sage
Uuringud	kehakaalulangus	Väga sage

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ceplene või IL-2 kiire või veresoontesse manustamine heakskiidetuist suuremates annustes võib tekitada Ceplenega seonduvaid kõrvaltoimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunostimulandid, teised immunostimulandid, ATC-kood: L03AX14.

Toimemehhanism

Ceplene/IL-2 on immunoteraapia, mille eesmärgiks on immuunsüsteemi vahendusel tekitada müeloidsest leukeemiast haaratud järelejäänud rakkude hävitamine ja sellega ennetada leukeemia relaps. Ceplene ülesanne on kaitsta lümfotsüüte, eelkõige NK-rakke ja T-rakke, mille ülesanne on järelejäänud leukeemiliste rakkude hävitamine immuunsüsteemi vahendusel. IL-2 ülesanne on toetada NK-rakkude ja T-rakkude talitlust nende rakkude leukeemiavastaseid omadusi aktiveerides ning suurendades nende rakkude populatsioone rakutsükli proliferatsiooni esilekutsumise abil.

Farmakodünaamilised toimed

Mehhanism, mille abil Ceplene parandab lümfotsüütide leukeemiavastast talitlust ägeda müeloidse leukeemia korral, ei ole veel täielikult kindlaks tehtud; arvatakse, et see toimub monotsüütide/makrofaagide ja granulotsüütide poolt sünteesitud reaktiivsete hapnikuühendite (vabad hapnikuradikaalid) pärssimise kaudu. Vabad hapnikuradikaalid piiravad teadaolevalt lümfotsüütide aktivaatorite (nt IL-2) leukeemiavastast toimet, kutsudes esile NK-rakkude ja T-rakkude talitluse lakkamise ja hävimise apoptoosi teel. Ceplene pärsib NADPH oksüdaasi, mis algatab vabade hapnikuradikaalide tekke ja nende eraldumise fagotsüütidest. Oksüdaasi funktsiooni pärssimise ja vabade hapnikuradikaalide tekkimise vähendamise kaudu kaitseb Ceplene IL-2 poolt aktiveeritud NK-rakke ja T-rakke vabade hapnikuradikaalide tekitatava pärssimise ja apoptoosi eest. Ceplene ja IL-2 samaaegse manustamise eesmärk on seega NK-rakkude ja T-rakkude leukeemiavastase talitluse optimeerimine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ceplene kasutamise mõju hindamiseks remissiooni säilitamisel ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga täiskasvanud patsientidel on läbi viidud 2 kliinilist uuringut. Uuring AML-1 oli eksperimentaalne ning hõlmas 39 ägeda müeloidse leukeemia remissiooniga patsienti. Uuringu käigus määrati kindlaks koos IL-2-ga manustatava Ceplene annus ja manustamise teostatavus. Eksperimentaaluuringu tulemusi kasutati rahvusvahelise III faasi uuringu väljatöötamiseks ja rakendamiseks. Randomiseeritud III faasi uuringus (0201) võrreldi 261 esimeses remissioonis patsienti, kes said Ceplene+IL-2 säilitusravi, ja säilitusravi mittesaavaid patsiente (CR1) ning 59 patsienti, kellel pärast leukeemia taasteket oli saavutatud remissioon (CR>1). CR1-patsientidel pikenes pärast Ceplene/IL-2 manustamist mediaanne leukeemiavaba elulemus 291 päevalt (9,7 kuud) 450 päevani (15 kuud) säilitusravi mittesaanud patsientidega võrreldes (Ravikavatsuslik rühm, ITT, $p=0,01$, $n=261$). CR1-patsientide arv, kellel 3 aasta jooksul leukeemiat uuesti ei tekkinud, oli pärast Ceplene+IL-2 ravi 40%, ravi mitte saanud patsientidel 26% ($p=0,01$).

Lapsed

Ceplene on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel. Puuduvad andmed farmakodünaamiliste omaduste kohta lastel vanuses alla 18-aastat.

Ravimile anti müügiluba erandkorras. See tähendab, et kuna haigus on haruldane, ei ole olnud võimalik saada ravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Raviamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue teabe ning vajaduse korral uuendab käesolevat ravimi omaduste kokkuvõtet.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Histamiin imendub pärast subkutaanset manustamist kiiresti. Suurim sisaldus plasmas saavutatakse ligikaudu 10 minutit pärast subkutaanse infusiooni lõppu. Histamiini sisaldus ja farmakokineetika olid uuringuti väga erinevad, nii tervete vabatahtlike kui ka patsiendirühmade hulgas.

Jaotumine

Patsientide hulgas oli süsteemsel kokkupuutel varieeruvus suurem võrreldes tervete uuringualustega. Võrreldes tervete uuringualustega oli Ceplene üldine süsteemne ekspositsioon patsientidel suurem. Kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Ei ole teada, kas histamiin läbib platsentaarbarjääri.

Biotransformatsioon/eritumine

Histamiin elimineeritakse neerudes, maksas ja muudes kudedes metabolismi teel. Peamised histamiini metabolismis osalevad ensüümid on HNMT (histamiin-N-metüültransferaas) ja DAO (diamiinoksüdaas). Metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Keskmine poolestusaeg oli patsientidel 0,75 kuni 1,5 tundi.

Histamiini farmakokineetilisi omadusi vanus ega kehakaal märkimisväärselt ei mõjuta. Ceplene kliirens on naistel peaaegu kaks korda kiirem, mistõttu süsteemne kokkupuude on naistel märkimisväärselt väiksem kui meestel.

Neerukahjustus

Histamiini farmakokineetika on sarnane tervete normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlike ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega vabatahtlike korral. Raske neerukahjustusega isikutel esines süstoolse ja diastoolse vererõhu langus histamiini plasmas sisaldumise väärtuste korral, mis ei põhjustanud märkimisväärset vererõhu langust teistel isikutel. Sel põhjusel võivad raske neerukahjustusega isikud olla eksogeenselt manustatud histamiini vererõhku alandava toime suhtes tundlikumad kui normaalse neerufunktsiooniga või kerge või mõõduka neerukahjustusega isikud. Ehkki neerukahjustuse aste mõjutab histamiini farmakokineetilisi omadusi vähe, tuleb raske neerukahjustusega patsientidele olla histamiini manustamisel ettevaatlik.

Maksakahjustus

Viidi läbi uuring, mille käigus hinnati histamiini farmakokineetilisi omadusi tervetel vabatahtlikel ja võrreldi tulemusi kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega isikute tulemustega. Kliiniliselt märkimisväärsed erinevusi ohutusnäitajate või farmakodünaamika osas ei esinenud. Histamiini sisaldus plasmas oli väga muutlik ning märkimisväärselt suurem mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (mediaanid 10 ja 5 korda kõrgemad tervetest vabatahtlikest). Maksakahjustuse kõigi astmete korral võib 30...60 minuti vältel pärast Ceplene+IL-2 manustamist esineda tahhükardiat või hüpotensiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliiniliste konventsionaalsete farmakoloogiliste ohutusuuringute, korduvtoksilisuse, lokaalse taluvuse ja genotoksilisuse uuringute tulemuste põhjal ei esine ravimi kasutamisel erilisi ohte inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati nähte vaid soovitatud kliinilistest suurimatest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, millel puudub kliiniline asjakohasus. Ceplene kohta ei ole tehtud kartsinogeensusuuringuid.

Histamiindihüdrokloriid ei avaldanud teratogeenset toimet rottidele ega küülikutele annuste korral, millega kaasnes mitusada korda suurem süsteemne kokkupuude kui raviannuste korral. Emastel rottidel, kellele manustati ravimit enne paaritumist ja kuni tiinuse 7. päevani, täheldati implantatsiooni ja eluvõimeliste loodete arvu mõningast vähenemist, kuid see toimus olemasolevate kontrollandmete ulatuses ning sellel puudus seos annuse suurusega. Peri- ja postnataalse arengu uuringutes põhjustasid histamiindihüdrokloriidi suured annused maternaalset toksilisust ning järglastel ilmnis toksilisus imetamise ajal (vähem elus järglasi 21. päeval võrreldes 4. päevaga), kuid mitte pärast võõrutamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, lahjenditega ega infusioonilahustega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml I tüüpi klaasviaal, mis on suletud bromobutüülist kummikorgiga ja alumiiniumsulguriga ning sisaldab 0,5 ml lahust (koos ületäitega 0,70 ml).
Igas karbis on 14 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ceplene

Viaalid sisaldavad 0,70 ml lahust (koos ületäitega), et viaalist saaks võtta ühekordse 0,5 ml annuse. Patsientidele jagatakse korgiga polüpropüleensüstlad ja neid tuleb õpetada 0,5 ml lahust süstlasse tõmbama.

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks sadet ega värvimuutust. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Kasutamata ravim või ravimijätmed tuleb hävitada vastavalt kasutuskohas kehtivatele nõuetele.

Interleukiin-2 (IL-2: aldesleukiin)

IL-2 lahjendatud lahust, väljastatuna korgiga suletud polüpropüleenist tuberkuliinisüstaldes, valmistatakse apteegis kontrollitud aseptilises keskkonnas ning hoitakse külmkapis temperatuuril 2°C-8°C. Interleukiin-2 (aldesleukiin) esmase manustamiskõlblikuks muutmise ja edasise manustamise lahjendamise juhiseid kontsentratsioonini 200 µg/ml vt turustatava aldesleukiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

IL-2 (aldesleukiini) manustamiseks ettevalmistamise juhendid

IL-2 (aldesleukiini) soovituslik annus 16 400 RÜ/kg (1 µg/kg) tuleb vastavalt iga patsiendi kaalule (vt aldesleukiini manustamisskeemi allpool) aseptilistes tingimustes apteegis lahustada, lahjendada ning väljastada korgiga suletud polüpropüleenist tuberkuliinisüstaldes. Patsientidele võib kodus manustamiseks kaasa anda ravimivaru kuni kaheks nädalaks eeltäidetud, korgiga suletud tuberkuliinisüstaldes koos juhistega, mille järgi süstlaid tuleb hoida kuni manustamiseni külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

Uuringud on näidanud lahjendatud aldesleukiini (väljastatuna korgiga suletud polüpropüleenist tuberkuliinisüstaldes) keemilist stabiilsust ja steriilsust kuni kolm nädalat, kui ravim valmistati kontrollitud aseptilistes tingimustes ning hoiti külmkapis temperatuuril 2°C...8°C.

TÄHELEPANU: Aldesleukiini manustamiseks ettevalmistamine peab toimuma kontrollitud aseptilistes tingimustes.

Lahjendatud IL-2 (aldesleukiini) väljastamine patsientidele

Lahjendatud IL-2 (aldesleukiin) tõmmatakse aseptilistes tingimustes steriilsetesse polüpropüleenist tuberkuliinisüstaldesse ning kaetakse korgiga iga patsiendi jaoks annusena 1 µg/kg, minimaalne standardne annuse maht on 0,25 ml (50 µg) ja maksimaalne annus on 0,5 ml (100 µg). Patsiendi kehakaalul põhinevad annusemahud on toodud alljärgnevas tabelis 3. Selles tabelis on toodud mahud ka juhul, kui on vajalik annuse 20%-line vähendamine.

Tabel 3: IL-2 (aldesleukiini) annustamisskeem

Patsiendi kehakaal (kg)	Standardannus (µg)	Süstemaht* (ml)	Süstemaht 20%-lise annuse vähendamise korral (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 kuni ≤60	60	0,30	0,25
>60 kuni ≤70	70	0,35	0,30
>70 kuni ≤80	80	0,40	0,30
>80 kuni ≤90	90	0,45	0,35
>90 kuni ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Süstemaht ümardatakse lähima 0,05 ml-ni

** annuse 20%-lise vähendamise süstemaht on ümardatud, seega tegelikud annuse vähendamised varieeruvad 15%...25%-ni

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/477/001

9. ESMASE MÜÜGILOA ANDMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev : 07.10.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Raviamet-i kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja esitab igal aastal ravimi uue efektiivsus- ja ohutusalase teabe patsientide kohta, kellel on diagnoositud äge müeloidne leukeemia esimeses remissioonis ning kes saavad samaaegselt interleukiin-2 (IL-2) ravi.	Igal aastal, samaaegselt koos perioodilise ohutusaruandega esitamisega

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välispakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml süstelahus
Histamiindihüdrokloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,5 ml lahust, milles on 0,5 mg histamiindihüdrokloriidi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, süstevesi ning pH kohandamiseks naatriumhüdroksiid ja/või vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.
14 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult subkutaanseks kasutamiseks.
Süstida aeglaselt 5–15 minuti vältel.

Enne manustamist kontrollida visuaalselt igat viaali aineosakeste ja värvi muutuse suhtes. Kasutada ainult selget ja värvitut lahust.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/477/001

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ceplene

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml süstelahus
Histamiindihüdrokloriid
Ainult subkutaaneks kasutamiseks.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml süstelahus Histamiindihüdrokloriid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade

1. Mis ravim on Ceplene ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ceplene kasutamist
3. Kuidas Ceplenet kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ceplenet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ceplene ja milleks seda kasutatakse

Ceplene kuulub ravimirühma, mida nimetatakse immunomodulaatoriteks. Need ravimid aitavad organismi immuunsüsteemil võidelda näiteks selliste haiguste vastu nagu vähk, parandades immuunsüsteemi rolli haiguste vastu võitlemises. Ceplene toimeaine on histamiindihüdrokloriid, mis on samane inimese organismis sisalduva loodusliku ainega. Ceplenet kasutatakse koos väikese annuse interleukiin-2-ga (IL-2). IL-2 on samuti ravim, mis aitab immuunsüsteemil võidelda vähisarnaste haiguste vastu.

Ceplenet kasutatakse täiskasvanud patsientidel koos IL-2-ga teatud liiki leukeemia, ägeda müeloidse leukeemia raviks, mis on luuüdi vereloomerakkude vähk. Ceplenet kasutatakse eesmärgil säilitada remissiooni ehk perioodi, mil haigus kulgeb tavalisest kergemini või seda ei ilmne. Ceplene koos IL-2-ga aitab teie immuunsüsteemil hävitada pärast varasemat vähiravi järele jäänud vähirakke.

Ravi ajal kasutate alati mõlemat ravimit, IL-2 JA Ceplenet. Kui teil tekib Ceplene või IL-2 suhtes küsimusi, esitage need oma arstile.

2. Mida on vaja teada enne Ceplene kasutamist

Ärge kasutage Ceplene't

- kui olete allergiline (ülitundlik) histamiini või selle ravimi mis tahes muu koostisosa suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui teil on raskeid südamehäireid;
- kui tarvitate järgmisi ravimeid:
 - steroidid (nt prednisoon ja deksametasoon), mida kasutatakse immuunsüsteemi talitluse pärssimiseks (immunosupressandid) ja põletiku alandamiseks;
 - klonidiin, vererõhku alandav ravim;
 - H₂ blokaatorid (nt tsimetidiin, ranitidiin, famotidiin ja nizatidiin), mida kasutatakse maohaavandite, seedehäirete (düspepsia) või kõrvetiste raviks;
- kui teile on doonorilt siirdatud tüvirakke (teatud luuüdi siirdamine);
- kui olete rase;
- kui imetate.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ceplene kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ceplenet ja IL-2 ei tohi süstida samal ajal. IL-2 tuleb süstida esimesena. Ceplenet tuleb süstida 1 kuni 3 minutit hiljem.

Ceplene tuleb süstida aeglaselt nahaalusesse koesse (subkutaanselt), ligikaudu 5 kuni 15 minuti vältel. Kiire süstimine võib põhjustada vererõhu langust ja tekitada nõrkustunde või isegi minestamise.

Te alustate ravi Ceplene'ga haiglas arsti järelevalve all. Teid tuleb jälgida, et näha, kuidas te ravile reageerite. Arst kontrollib teie vererõhku, pulssi ja kopsutalitust. Arst teeb ravi vältel ka mõne vereanalüüsi.

Kui teil on esinenud mõni järgmistest seisunditest, jääte järgmistel ravipäevadel või järgmistel ravikuuridel haiglasse jälgimisele:

- veritsevad haavandid,
- insult,
- arterite ahenemine (süsteemne perifeersete arterite haigus),
- südamehaigus (raskete südameprobleemide korral: vt eespool jaotis „Ärge kasutage Ceplenet”),
- varasem autoimmuunhaigus (haigus, kus immuunsüsteem ründab organismi enda rakke või kudesid, näiteks süsteemne luupus, reumatoidartriit, põletikuline soolehaigus, psoriaas).

Kui tarvitate muid ravimeid, mis on loetletud lõigus „Muud ravimid ja Ceplene” või kui teil seisab ees operatsioon või kontrastaine süstimisega röntgenuuring, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on nakkus, jälgib arst teid tähelepanelikult. Kui kuni 14 päeva jooksul enne käesoleva ravi algust oli teil nakkus, mille ravimiseks võtsite ravimeid (antibiootikume, seene- või viirusevastased ravimeid), jälgib arst teid tähelepanelikult.

Kui teil on neeruprobleeme, pidage enne käesoleva ravimi tarvitamist nõu oma arstiga. Esineda võib vererõhu langust.

Kui teil on maksaprobleeme, pidage enne käesoleva ravimi tarvitamist nõu oma arstiga. Arst võib teie ravimiannust muuta.

Lapsed ja noorukid

Ceplene kasutamine lastel ja noorukitel ei ole soovitatav, sest teave ravimi kasutamise kohta selles vanuserühmas puudub.

Muud ravimid ja Ceplene

Teatage oma arstile või apteekrile, kui kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimeügiravimeid.

Kui kasutate mis tahes järgmist ravimit, teatage sellest enne Ceplene tarvitamist kindlasti oma arstile või apteekrile. Teatud järgmisi ravimeid ei tohi koos Ceplenega kasutada või on vajalikud ettevaatusmeetmed.

- **Steroidid** (nt prednisoon ja deksametasoon). Neid kasutatakse immuunsüsteemi talitluse pärssimiseks (immunosupressandid) ja põletiku alandamiseks (vt eespool „Ärge kasutage Ceplenet”).
- **H₂ blokaatorid** (nt tsimetidiin, ranitidiin, famotidiin ja nizatidiin), mida kasutatakse maohaavandite, seedehäirete (düspepsia) või kõrvetiste raviks (vt eespool „Ärge kasutage Ceplenet”).
- **Antihistamiinid** (teatud allergiaravimid).
- Teatud **antipsühhootilised ravimid** (nt kloorpromasiin, flupentiksool, toridasiin ja risperidoon), mida kasutatakse vaimuhaiguste raviks.
- **Tritsüklilised antidepressandid** (nt amitrüptiliin, imipramiin) või **monoaminooksüdaasi inhibiitorid** (nt fenelsiin, isokarboksasiid, tranüültsüpromiin või moklobemiid), mida kasutatakse depressiooni raviks.
- **Malaariavastased ravimid või ravimeid, mida kasutatakse unitõbe tekitavate infektsioonide ravis.**
- **Beetablokaatorid** (nt propranolool, metoprolol, atenolool). Neid kasutatakse angiini või südame rütmihäirete raviks
- **Kõrgvererõhutõve ravimid** (nt tiasiid-diureetikumid (bendrofluasiid), ACE-inhibiitorid (kaptopriil), kaltsiumi antagonistid (nifedipiin) ja alfablokaatorid (prasosiin)).

Kui teil seisab ees **operatsioon** või **kontrastaine süstimisega röntgenuuring**, veenduge kõigepealt, et arst teab, et te saate ravi Ceplenega. Operatsioonidel kasutatavatel teatud ravimitel (nt neuromuskulaarblokaatorid ja narkootilised valuvaigistid) või röntgenuuringute teatud kontrastainetel võib avalduda käesoleva ravimiga koostoimeid.

Rasedus ja imetamine

Ceplene kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Sel põhjusel ei tohi Ceplenet koos IL-2-ga kasutada raseduse ajal.

On oluline, et antud ravi saavad mehed ja naised kasutaksid efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna on väga oluline last mitte eostada samal ajal kui saate ravi Ceplene ja IL-2'ga.

Ceplene eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Sel põhjusel ei tohi Ceplenet koos IL-2'ga kasutada imetamise ajal.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega ühe tunni jooksul pärast Ceplene manustamist, sest ravim võib alandada vererõhku, tekitada pearinglust, minestamistunnet ja nägemise ähmastumist ning mõjutada teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Ceplene´t kasutada

Kasutage Ceplenet alati täpselt arsti juhiste järgi. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Selle ravi peab määrama ja seda peab jälgima ägeda müeloidse leukeemia ravis kogenud arst.

Soovitav annus

Et te kasutate IL-2 ja Ceplene kombineeritud ravi, esitatakse andmed kummagi ravimi annustamise kohta eraldi:

Interleukiin-2 (IL-2)

IL-2 süstitakse kaks korda ööpäevas subkutaanse süstena (koesse vahetult naha all) 1–3 minutit enne Ceplene süstimist. Iga annus arvutatakse teie kehakaalu järgi. Arst ütleb teile, kui suur on vajalik kogus ja kuidas seda süstida.

Ceplene

Tavaline Ceplene kogus on 0,5 ml lahust kaks korda ööpäevas, mis manustatakse aeglase subkutaanse süstena (koesse vahetult naha all).

Ceplene tuleb süstida 1 kuni 3 minuti järel pärast IL-2 süstimist.

Mõlemat ravimit (IL-2 ja Ceplene) süstitakse kaks korda ööpäevas, jättes kummagi korra vahele vähemalt 6 tundi.

Raviperioodid ja ravivabad perioodid

Ravi IL-2 ja Ceplenega kestab 81 nädalat ning toimub ravikuuridena.

- Esimese 18 nädala jooksul manustate IL-2 ja Ceplenet 3 nädalat iga päev, sellele järgneb 3-nädalane paus (ravimeid ei manustata).
- Järgmise 63 nädala jooksul manustate IL-2 ja Ceplenet 3 nädalat iga päev, sellele järgneb 6-nädalane paus (ravimeid ei manustata).

Ceplene süstimine ise

Arst võib otsustada, et teil on mugavam IL-2 ja Ceplenet süstida ise.

Arst või õde näitab teile, kuidas end ise süstida. Ärge proovige end süstida ise, kui pädev meditsiinitöötaja ei ole teid õpetanud.

Kui te end süstite, on soovitatav, et keegi viibiks alati juures, näiteks täiskasvanud pereliige, sõber või hooldaja, kes abistaks teid peapöörituse või minestamise korral.

Edasised juhised käesoleva ravimi ise süstimise kohta leiate jaotisest „CEPLENE ISE SÜSTIMISE JUHISED” infolehe lõpus.

Arst võib soovitada teil Ceplene süstimise paremaks reguleerimiseks kasutada perfuusorit (infusioonipumpa). Kui kasutate perfuusorit, peate tutvuma perfuusori tootja kasutusjuhendiga ning läbima väljaõppe arsti, õe või apteekri juhatusel.

Kui te kasutate Ceplenet rohkem kui ette nähtud

Kasutage ravimit täpselt nii, nagu teile on määratud. Kui kasutate ravimit kogemata rohkem kui määratud, võtke viivitamata ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Ceplenet kasutada

Ärge võtke unustatud ravimi kompenseerimiseks topeltannust. Jätkake ravi nii, nagu teile on määratud. Kui unustate päeva jooksul ühe annuse, pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kui te lõpetate Ceplene kasutamise

Kui te soovite lõpetada Ceplene kasutamise peate eelnevalt konsulteerima oma arstiga. Palun teavitage oma arsti kohe, kui olete lõpetanud Ceplene kasutamise omal initsiatiivil.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed, mida on esinenud Ceplene kasutamisel käesolevas infolehes kirjeldatud viisil

Hüpotensiooni (madal vererõhk) võib esineda väga sageli, see võib põhjustada pearinglust ja minestust. Kui te täheldate olulist vererõhu langust pärast Ceplene kasutamist, võtke kohe ühendust oma arstiga või vähemalt enne järgmise Ceplene süste tegemist.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad mõjutada enam kui ühte inimest kümnest)

- Ülemiste hingamisteede (respiratoorse süsteemi) põletikud
- Eosinofiilide (teatud valgeliblede) arvu suurenemine (eosinofiilia) ja trombotsüütide (vereliistakute) arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- Peavalu ja peapööritus
- Maitsehäired (düsgeusia)
- Südame löögisageduse kiirenemine (tahhükardia)
- Öhetus
- Köha, hingamisraskused (düspnoe)
- Iiveldus, seedehäired (düspepsia) ja kõhulahtisus
- Lööve
- Liigesevalu (artralgia) ja lihasevalu (müalgia)
- Põletikuline, sõlmeline nahk süstekohal, väsimus, palavik, süstekoha punetus, kuumahood, süstekoha reaktsioonid, süstekoha kihelus, gripitaolised sümptomid, külmavärinad (värinad), süstekoha põletik ja valu.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest kümnest)

- Valgete vereliblede hulga vähenemine (leukopeenia)
- Teatud tüüpi valgete vereliblede hulga vähenemine (neutropeenia)
- Kopsupõletik (pneumoonia)
- Isutus (anoreksia)
- Unetus
- Südamepekslemine
- Ninakinnisus

- Oksendamine, ülakõhuvalu, suukuivus
- Maopõletik (gastriit)
- Kõhupuhitus (raskustunne kõhus)
- Naha ebanormaalne punetus (erüteem), suurenenud higistamine (hüperhidroos), öine higistamine ja kihelus (pruritus)
- Jäseme- ja seljavalu
- Nõgestõbi, verevalumid, nahalööve ja süstekoha paistetus, nõrkus (asteenia) ja valu rindkeres

Lisaks kõrvaltoimed, mida on esinenud Ceplene kasutamisel muus ravis

Väga sagedad kõrvalnähud (võivad mõjutada enam kui ühte inimest kümnest)

- Nahakuivus
- Ärevus
- Üldine ebamugavustunne
- Vee kogunemine kehas, eriti jalgades (ödeemid)
- Kehakaalu langus

Sagedad kõrvaltoimed (võivad mõjutada kuni ühte inimest kümnest)

- Pööritustunne (vertiigo)
- Organismis ei teki piisavalt loomulikku hormooni türoksiini (hüpotüroidism)
- Erütrotsüütide (punaliblede) arvu vähenemine (aneemia)
- Dehüdratsioon
- Depressioon
- Naha kipitus, torkiv valu või tuimus (paresteesia)
- Kuumahood
- Vilisev hingamine
- Kõhukinnisus, kõhupaistetus, suupõletik
- Valulikkus ja liigliha tekkimine süstekoha ümber

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ceplene't säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Ceplene't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks aineosakesi ega värvimuutust. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ceplene sisaldab

- Toimeaine on histamiindihüdrokloriid. Üks viaal sisaldab 0,5 mg histamiindihüdrokloriidi 0,5 ml lahusesena.
- Muud koostisained on süstevesi ja naatriumkloriid, ravim võib sisaldada pH kohandamiseks ka naatriumhüdroksiidi ja/või vesinikkloriidhapet.

Kuidas Ceplene välja näeb ja pakendi sisu

Ceplene on selge, värvitu vedelik. Ceplene on pakitud halli kummist korgiga klaasviaali, millel on sinine alumiinisulgur.

Ceplene on pakitud karpi, mis sisaldab 14 viaali.

Müügiloa hoidja

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni selle ravimi kohta. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel seda infolehte uuendatakse. Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

CEPLENE ISE SÜSTIMISE JUHISED

Käesolev lõik sisaldab teavet selle kohta, kuidas süstida Ceplenet endale ise.

Ceplene ja IL-2 annustamise ja kasutamise üldteave on jaotises „Kuidas Ceplenet kasutada”

Lugege alljärgnevat juhiseid hoolikalt. Ärge proovige end ise süstida, kui te ei ole arstilt või õelt selleks eraldi väljaõpet saanud. Kui te ei ole kindel, kuidas end ise süstida, või kui teil on küsimusi, pöörduge abi saamiseks oma arsti või meditsiiniõe poole.

Kui tunnete pärast süstimist nõrkust või peapööritust, teatage enne järgmise annuse süstimist sellest arstile. Arst võib pidada vajalikuks teie süsteaega pikendada või ravimi annust muuta.

Ravimeid Ceplene ja IL-2 peab süstima kaks korda ööpäevas subkutaanse süstena (nahaalusesse koesse) vastavalt arsti antud juhistele.

Süstige alati kõigepealt IL-2. Ceplene tuleb süstida **1 kuni 3 minutit hiljem**.

Ceplenet ei tohi segada teiste preparaatidega ega lahjendada.

Arst selgitab teile, kuidas IL-2 ette valmistada ja süstida.

Kui te end süstite ise, oleks hea, **kui keegi viibiks alati juures**, näiteks täiskasvanud pereliige, sõber või hooldaja, kes aitaks teid pearingluse või minestamise korral.

CEPLENE SÜSTIMISE ETTEVALMISTAMINE

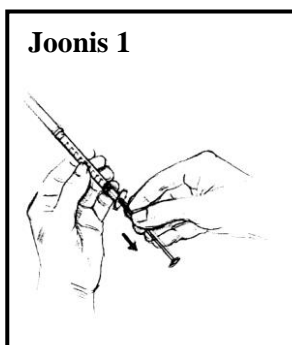
Ceplene annuse ettevalmistamiseks vajate järgmist:

- 1 viaal Ceplene lahust (0,5 ml)
- 1 gradueeritud steriilne süstal ja nõel
- Desinfektsioonivedelikuga immutatud väike puhastuslapp

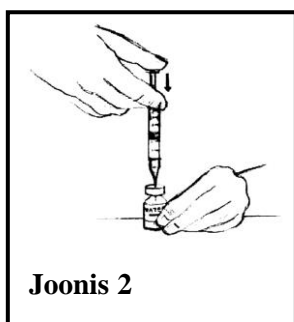
Meetod

1. Võtke 1 viaal karbist välja. Kontrollige viaali sildilt, et kõlblikusaeg (EXP) ei ole lõppenud.
2. Ärge kasutage ravimit pärast sildil näidatud kuu viimase päeva möödumist.
3. Peske käed hoolikalt vee ja seebiga.
4. Kontrollige uuesti viaali silti, et veenduda, kas kasutate ikka õiget ravimit. Lahus peab olema selge ja värvitu. Vastasel juhul võtke teine viaal ja teatage arstile või apteekrile.
5. Eemaldage viaali plastkork, nii et nähtavale jääb sisemise kummist ringiga kork.
6. Puhastage korgi kummiosa desinfitseeriva puhastuslapiga. Ärge puutuge kummikorki sõrmega.
7. Võtke steriilne süstal. Sellel on skaala ja skaala juures arvud. Iga arv (0,1, 0,2, 0,3 jne) tähistab ühte kümnendikku milliliitrit (0,1 ml). Jätke nõelakate kohale ja tõmmake süstlakolb tagasi, täites süstal õhuga kuni arsti poolt määratud väärtuseni (milliliitrite arvuni).

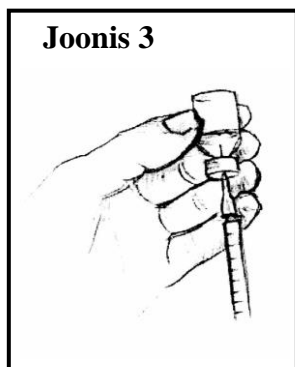
Vt joonis 1.



8. Eemaldage nõelakate nõela sihis. Torgake nõel läbi rõhtsale ühtlasele tasapinnale asetatud viaali kummikorgi viaali sisse.
9. Vajutage süstlakolb põhja, surudes süstlast õhu viaali sisse. **Vt joonis 2.**



10. Hoidke üheaegselt kinni viaalist ja selles olevast süstlast ning tõstke viaal üles süstla kohale. Seadke nõel nii, et nõelaots ulatub veidi üle kummikorgi, kuid on ikka lahuse sees. **Vt joonis 3.**



11. Tõmmake süstlakolbi aeglaselt tagasi, täites süstla lahusega kuni arsti määratud koguseni (milliliitrite arvuni). Kui süstlasse satub õhumulle, suruge lahus aeglaselt viaali tagasi ja tõmmake viaalist uuesti süstlasse.
12. Võtke nõel viaalist välja. Ärge asetage nõela käest ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
13. Asetage nõelakate uuesti peale. Asetage süstal puhtale rõhtsale tasapinnale.
14. Viaali võib olla jäänud veidi lahust. See tuleb viia hävitamiseks tagasi apteeki.
MÄRKUS: Ceplene viaalid sisaldavad lahust koos ületäitega, et viaalist saaks võtta ühekordse 0,5 ml annuse.
15. Kontrollige uuesti süstalt, et veenduda, et olete tõmmanud süstlasse õige koguse ravimit.
16. Võtke süstal ja järgige allpool esitatud süstimisjuhiseid.

Süstimisjuhised

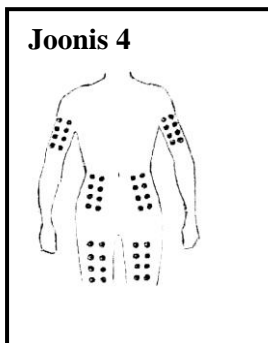
Kui arst ei ole teile määranud väiksemat annust, süstite te tavaliselt kaks 0,5 ml annust ööpäevas.

Süstimiseks vajate järgmisi vahendeid:

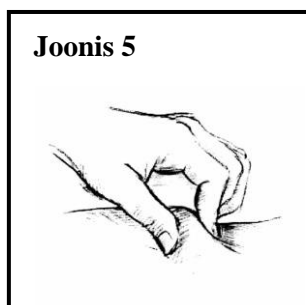
- 1 ettevalmistatud süstal IL-2 süstimiseks (vt IL-2 pakendi infoleht ja arsti annustamisjuhised);
- 1 ettevalmistatud süstal Ceplene'ga;
- desinfektsioonivedelikuga immutatud väikesed puhastuslapid;
- taimer, sekundiosutiga kell või käekell;
- torkekindel mahuti kasutatud süstalde ohutuks äraviskamiseks.

Süstimine

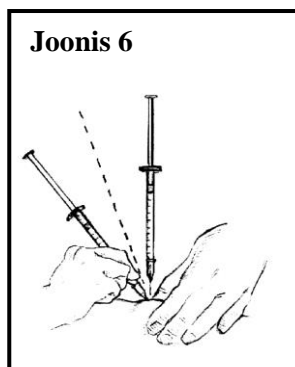
1. Leidke mugav, hästi valgustatud koht, kuhu saate selga toetades istuda või pikali heita. Asetage ettevalmistatud IL-2 ja Ceplenet sisaldavad süstlad ning desinfitseeriv puhastuslapp käeulatusse. Teie ohutust arvestades on väga oluline, et istuksite kohas, kus saate süstimise ajal selga toetada või pikali heita.
2. Süstige IL-2 nii, nagu teid on juhendatud.
3. Oodake 1–3 minutit.
4. Otsustage, kuhu te Ceplene süstite. Valige selleks kas reie sise- või väliskülge, käsivars või kõhupiirkond. **Ceplenet ja IL-2 ei tohi süstida samasse piirkonda.** Näiteks kui süstite IL-2 vasakusse käsivarde, võite süstida Ceplene vasakusse või paremasse reide, kõhupiirkonda või paremasse käsivarde. Muutke alati süstekohta. Võimalikud süstekohad on kujutatud **joonisel 4.**



5. Veenduge, et valitud nahapiirkond on rõivastest katmata. Puhastage nahapiirkond desinfitseeriva puhastuslapiga. Laske puhastatud kohal 10 sekundit kuivada.
6. Tõstke puhastatud nahaosa nimetissõrme ja pöidla vahel üles, ilma pigistamata.
Vt joonis 5.

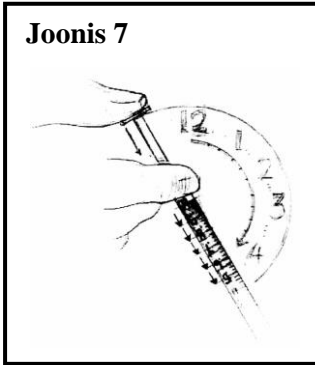


7. Hoidke nõel naha suhtes kas risti püstasendis (90°) või poolviltu (45° nurga all) ja lükake ühe kiire liigutusega naha sisse. Nõel tuleb lükata naha alla, kuid mitte nahaalusesse veresoonda. **Vt joonis 6.**



8. Tõmmake süstlakolbi pisut tagasi. **Kui süstlasse ilmub verd, ärge Ceplenet süstige, sest siis ulatub süstlanõel veresoonda.** Tõmmake nõel välja ja visake süstal juhiste kohaselt minema. Võtke uued süstevahendid ja alustage protseduuri uuesti, isegi kui IL-2 süstimisest on juba möödunud 3 minutit.
9. Süstlal on skaala ja selle juures arvud. Iga arv (0,1, 0,2, 0,3 jne) tähistab ühte kümnendikku milliliitrit (0,1 ml).
10. Lükake süstlakolbi aeglaselt allapoole ja süstige üks kümnendik milliliitrit (0,1 ml) minutis või veelgi aeglasemalt, kui arst on nii määranud. **Vt joonis 7.**

Joonis 7



11. **Ärge kunagi süstige Ceplenet kiiremini ega ühe liigutusega.**
12. Kui süstal on tühi, tõmmake nõel nahast välja.
13. Tupsutage süstekohta desinfitseeriva lapiga, ilma süstekohta hõõrumata.
14. Pärast Ceplene süstimist **jääge 20 minutiks istuma või lamama.**
15. Visake süstal ära torkekindlas mahutis ja juhiste kohaselt.