



▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ceplene 0.5 mg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett ta' 0.5 ml tas-soluzzjoni fiha 0.5 mg ta' histamine dihydrochloride.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara, bla kulur u akkwea.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ceplene huwa indikat bħala terapija ta' manteniment għall-pazjenti adulti li jbatu minn lewċemija mjelojde akuta (AML - *acute myeloid leukaemia*) fl-ewwel remissjoni ttrattata fl-istess hin b'interleukin-2 (IL-2). L-effikaċja ta' Ceplene ma ntwerietx bis-shiħ f'pazjenti ta' età ikbar minn 60 sena.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Terapija ta' manteniment ta' Ceplene għandha tingħata wara t-tmiem ta' terapija ta' konsolidament f'pazjenti kkurati wkoll b'IL-2 taht is-sorveljanza ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' lewkimja mjelojde akuta.

#### Pożoloġija

Għall-istruzzjonijiet ta' dożaġġ għal Ceplene li jingħata flimkien ma' IL-2, ara l-pożoloġija hawn taht.

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

IL-2 jingħata darbtejn kuljum bħala injezzjoni taht il-ġilda minn minuta sa 3 minuti qabel l-għoti ta' Ceplene; kull doża ta' IL-2 hija 16,400 IU/kg (1µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) huwa disponibbli b'mod kummerċjali bħala IL-2 rikombinanti; aldesleukin. It-tqassim u struzzjonijiet dwar il-ħażna fis-sezzjoni 6.6 huma speċifiċi għal aldesleukin.

## Ceplene

Soluzzjoni ta' 0.5 mL hija biżżejjed għal doża wahda (ara sezzjoni 6.6).

Ceplene jingħata minn minuta sa 3 minuti wara kull injezzjoni ta' IL-2. Kull doża ta' 0.5 mL ta' Ceplene tiġi injettata bil-mod, fuq perjodu minn 5 sa 15-il minuta.

### *Ċikli ta' trattament*

Ceplene u IL-2 jingħataw għal 10 ċikli ta' trattament: kull ċiklu jikkonsisti minn perjodu ta' trattament ta' 21 jum (3 ġimgħat) segwiti minn perjodu mingħajr trattament ta' tliet ġimgħat jew sitt ġimgħat. Għaċ-ċikli 1-3, kull ċiklu jikkonsisti minn 3 ġimgħat trattament, segwit minn perjodu mingħajr trattament ta' 3 ġimgħat. Għaċ-ċikli 4-10, kull ċiklu jikkonsisti minn 3 ġimgħat ta' trattament, segwiti minn perjodu mingħajr trattament ta' 6 ġimgħat.

Ir-reġim tad-dożaġġ irrakkomandat huwa pprezentat fit-Tabelli 1 u 2.

**Tabella 1:** Għaċ-ċikli ta' trattament b'Ceplene u IL-2

Ġimgħa numru (ġ)*			Trattament*
Ċiklu 1	Ċiklu 2	Ċiklu 3	
ġ.1 sa ġ.3 (Jiem 1-21)	ġ.7 sa ġ.9 (Jiem 1-21)	ġ.13 sa ġ.15 (Jiem 1-21)	IL-2 16 400 IU/kg segwit b'0.5 mL Ceplene. Darbtejn kuljum.
ġ. 4 sa ġ.6	ġ.10 sa ġ.12	ġ.16 sa ġ.18	Mingħajr trattament (3 ġimgħat)

\*ara modifika tad-doża għall-proviżjoni għall-modifika tad-doża u l-iskeda tad-dożaġġ

**Tabella 2:** Għal ċikli ta' trattament b'Ceplene u IL-2, l-istess bħal għat-Tabella 1 hawn fuq, bl-eċċezzjoni ta' numru ta' ċikli u tul ta' żmien ta' perjodi ta' mistrieħ

Ġimgħa numru (ġ)*							Trattament*
Ċikli							
4	5	6	7	8	9	10	
ġ.19 sa ġ.21	ġ. 28 sa ġ.30	ġ.37 sa ġ.39	ġ.46 sa ġ.48	ġ. 55 sa ġ.57	ġ.64 sa ġ.66	ġ.73 sa ġ.75	IL-2 16 400 IU/kg segwit b'0.5 mL Ceplene. Darbtejn kuljum.
ġ.22 sa ġ.27	ġ.31 sa ġ.36	ġ.40 sa ġ.45	ġ.49 sa ġ.54	ġ.58 sa ġ.63	ġ.67 sa ġ.72	ġ.76 sa ġ.81	Mingħajr trattament (6 ġimgħat)

\*ara modifika tad-doża għad-dispożizzjonijiet għall-modifika tad-doża u tal-programm tad-dożaġġ

### Modifika tad-doża

Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għar-reazzjonijiet sintomatiċi avversi u bidliet tal-laboratorju mistennija assoċjati ma' dan it-trattament. Doži ta' Ceplene u IL-2 għandhom ikunu modifikati kif meħtieġ abbażi tat-tolleranza individwali għat-trattament tal-pazjent. Huwa rakkomandat li modifiki tad-doża jkunu indirizzati kmieni waqt it-trattament. It-tnaqqis fid-doża jista' jkun temporanju jew permanenti.

Jekk isehħu tossiċitajiet relatati ma' Ceplene (bħalma huma ipotensjoni, uġiġħ ta' ras), il-hin għall-injezzjoni jista' jiżdied minn 5 minuti sa tul massimu ta' 15-il minuta.

### *Għall-pazjenti li qegħdin jesperjenzaw episodju ta' tossiċità ta' grad 1*

L-ebda tibdil fir-rakkomandazzjonijiet tad-doża hlief għal tossiċità newroloġika ta' grad 1 u dermatite tossika ġeneralizzata ta' grad 1. Għar-rakkomandazzjonijiet fid-doża għal dawn l-episodji tossiċi ta' grad 1 irreferi għas-sezzjonijiet rilevanti hawn taħt:

*Għall-pazjenti li qegħdin jesperjenzaw tossiċità newroloġika minn grad 1 sa 4*

- għal tossiċità minn grad 1 sa 3, it-trattament għandu jieqaf sakemm jinkiseb episodju ta' tossiċità ta' grad 0. It-trattament għandu jerga' jinbeda bi tnaqqis fid-doża ta' 20% kemm għal Ceplene kif ukoll għal IL-2.
- għandu jiġi kkunsidrat waqfien tat-trattament, għal tossiċità ta' grad 4.

*Għall-pazjenti li qegħdin jesperjenzaw dermatite tossika ġeneralizzata minn grad 1 sa 4*

- għal tossiċità ta' grad 1, it-trattament għandu jiġi ttardjat bi 48 siegħa jew sakemm jirrisolvu s-sintomi kollha. It-trattament għandu mbagħad jitkompla bl-użu ta' doża sħiħa ta' Ceplene, iżda bi tnaqqis tad-doża ta' IL-2 b'20%.
- għal tossiċità ta' grad 2, id-doża ta' IL-2 għandha titnaqqas b'50% u tiżdied għal doża sħiħa jekk is-sintomi ma jergħux jitfaċċaw. Id-doži ta' Ceplene u IL-2 għandhom ikunu separati b'intervall ta' hin ta' 60 minuta, li għandu jinżamm matul it-trattament.
- għal tossiċità ta' grad 3 u 4, it-trattament għandu jieqaf u ma jergax jinbeda sakemm jirrisolvu l-episodji. It-trattament għandu jitkompla biss wara kunsiderazzjoni tar-riskju – benefiċċju għall-pazjent.

*Għal pazjenti li qegħdin jesperjenzaw tossiċità ta' grad 2 (inklużi funzjoni kardijaka, renali, epatika)*

- it-trattament għandu jieqaf sakemm l-episodju jirritorna għal grad 1
- il-perjodu tal-injezzjoni tad-doża ta' Ceplene għandu jittawwal sa massimu ta' 15-il minuta.
- għal tossiċitajiet kardijaċi, epatiċi jew renali, id-doża għandha titnaqqas b'20% kemm għal Ceplene kif ukoll għal IL-2.

*Għal pazjenti li qegħdin jesperjenzaw tossiċitajiet ta' grad 3 u 4 (inklużi ipotensjoni, aritmija)*

- it-trattament għandu jieqaf sakemm l-episodju jkun ġie solvut. Ittardjar massimu ta' ċiklu wiehed ta' trattament jista' jiġi kkunsidrat għar-riżoluzzjoni ta' episodji ta' grad 3 u 4.

*Għall-ipotensjoni persistenti, l-uġiġħ ta' ras, l-aritmija, it-tossiċitajiet kardijaċi, epatiċi u renali*

- il-perjodu tal-injezzjoni tad-doża ta' Ceplene għandu jittawwal sa massimu ta' 15-il minuta.
- l-ammont tad-doża kemm ta' Ceplene u kemm ta' IL-2 għandha titnaqqas b'20%.

*Deni*

- IL-2 jista' jiġi sospiż għal 24 siegħa u mbagħad jerga' jinbeda flivell ta' tnaqqis ta' 20% tad-doża.

*Għadd anormali ta' WBC*

- id-doża ta' IL-2 tista' titnaqqas b'20% għall-kumplement taż-żmien tal-kors ta' trattament u jekk jergħu jseħħu għadd ta' WBC anormali waqt iċ-ċiklu li jmiss, huwa rrakkomandat tnaqqis permanenti ta' IL-2.

*Dermatite tossika lokalizzata*

- it-trattament għandu jieqaf sakemm is-sintomi jkunu ġew solvuti. It-trattament jista' jinbeda bl-għoti ta' Ceplene fid-doża sħiħa u IL-2 f'50%.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Pazjenti anzjani*

L-effikaċja ta' Ceplene ma ġietx muriġa bis-sħiħ f'pazjenti li għandhom aktar minn 60 sena.

*Insuffiċjenza renali*

Pazjenti b'insuffiċjenza renali jistgħu jkunu iktar sensitivi għall-effetti ta' Ceplene li jbaxxu l-pressjoni tad-dem. Għalkemm il-grad ta' insuffiċjenza renali m'għandu l-ebda effett li jidher fuq id-dispożizzjoni farmakokinetika ta' Ceplene, meta Ceplene tingħata lil pazjenti b'insuffiċjenza renali severa, dan għandu jsir b'kawtela. Madankollu, l-ebda tnaqqis tad-doża ma huwa normalment meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

### *Insuffiċjenza epatika*

Ceplene għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika minn moderata għal severa (ara sezzjoni 5.2). Il-livelli ta' Ceplene fil-plażma huma oġġla f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika moderata u severa, u dawn il-gruppi ta' pazjenti għandhom it-tendenza li jesperjenzaw iktar takikardija u pressjoni tad-dem iktar baxxa wara dożagġ b'Ceplene milli pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali jew affettwata b'mod hafif. Madankollu, il-livelli ta' mediċini fil-plażma ma kinux ta' tbsir għal effetti avversi, u l-effetti ma kkorrelatawx mill-qrib mal-esponiment għall-mediċina. Normalment mhuwiex meħtieġ tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika, iżda għandha tintuża l-kawtela f'dawn il-pazjenti.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ceplene fi tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ceplene huwa għal użu taħt il-ġilda biss.

Minuta sa 3 minuti wara li jintemm l-ġoti taħt il-ġilda ta' IL-2, Ceplene għandu jingħata bil-mod b'injezzjoni taħt il-ġilda frata li ma taqbiżx 0.1 mL (0.1 ml ta' histamine dihydrochloride) kull minuta. Il-hin normalment meħtieġ biex tingħata doża ta' 0.5 mL ta' Ceplene huwa ta' 5 minuti. Biex tnaqqas reazzjonijiet avversi potenzjali, iż-żmien tal-ġoti jista' jittawwal b'massimu ta' 15-il minuta, ara hawn taħt. Ceplene jista' jingħata permezz ta' siringa bil-pompa għal infużjoni ambulatorja jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda manwali kkontrollata permezz ta' timer.

L-ewwel doża ta' Ceplene u IL-2 fl-ewwel jum tal-bidu tal-ewwel ċiklu ta' trattament għandha tingħata fi klinika taħt sorveljanza diretta ta' tabib. Monitoraġġ tal-pazjent fl-ewwel jum għandha tinkludi sinjali vitali, inklużi l-polz, il-pressjoni tad-dem u r-rata respiratorja. Jekk il-pazjent jesperjenza bidla sinifikanti fis-sinjali vitali, it-tabib għandu jevalwa l-istatus tal-pazjent u jkompli jissorvelja s-sinjali vitali; dawn il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati waqt trattamenti sussegwenti.

Injezzjonijiet sussegwenti ta' Ceplene jistgħu jingħataw, mill-pazjent innifsu li juri li jifhem tajjeb il-prekawzjonijiet meħtieġa u li juri kapaċità adegwata li jagħti injezzjoni hu stess. L-injezzjonijiet għandhom preferibbilment jingħataw f'sitwazzjoni sorveljata fil-preżenza ta' membru tal-familja adult, ħabib, jew xi haddieħor li jagħti t-trattament li huwa kapaċi jirreaġixxi b'mod adegwat jekk iseħħu sinjali jew sintomi ta' ipotensjoni.

Iż-żoni ppreferuti tal-injezzjoni huma l-koxxejn u l-addome. Ceplene ma għandu jiġi injettat fl-istess zona anatomika bħalma jkun ġie injettat IL-2.

Id-dożaġġ ta' darbtejn kuljum ta' IL-2 u Ceplene għandu jkun separat permezz ta' intervall minimu ta' 6 sigħat. Il-pazjenti għandhom jibqgħu mistrieħa għal 20 minuta wara injezzjoni ta' Ceplene.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' Interleukin-2 (aldesleukin) qabel l-amministrazzjoni, ara IL-2 SmPC disponibbli b'mod kummerċjali.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'funzjoni kardijaka kompromessa b'mod sinifikanti, eż. NYHA Klassi III/IV.
- Pazjenti li qegħdin jirċievu terapija sistemika bi sterojdi, klonidina (*clonidine*) u mediċini li jimblokkaw H<sub>2</sub>.
- Pazjenti li rċievew trapjant alloġenu ta' ċelloli staminali.
- Waqt it-tqala.
- Waqt it-treddiġh.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ceplene għandu jingħata minn minuta sa 3 minuti wara għoti ta' IL-2, u mhux b'mod konkumittanti. Injezzjoni taħt il-ġilda rapida jew injezzjoni ġewwa spazju vaskulari tista' tirriżulta f'ipotensjoni severa, takikardija, jew sinkope.

It-trattament b'Ceplene flimkien ma' IL-2 għandu jingħata bil-kawtela f'pazjenti b'funzjoni kardijaka mhux ikkompensata tajjeb. Pazjenti b'mard kardijaku għandhom jiġu evalwati għal frazzjoni ta' tfigh 'il barra (*ejection fraction*) ventrikolari u l-funzjoni parjetali (*wall function*) permezz ta' ekokardjografija jew test ta' stress bil-mediċina nukleari u mbagħad ittrattati b'kawtela.

Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati waqt it-trattament għal kumplikazzjonijiet kliniċi possibbli minhabba ipotensjoni jew ipovolemija. Ceplene għandu jingħata fi klinika taħt sorveljanza ta' tabib f'jum 1 taċ-ċiklu ta' trattament inizjali. Sorveljanza tal-pazjent fl-ewwel jum għandha tinkludi sinjali vitali, inklużi polz, pressjoni tad-demem u rata respiratorja.

Għandha ssir sorveljanza waqt jiem ta' trattament jew ċikli ta' trattament sussegwenti sakemm il-pazjent ikompli jesperjenza bidliet sinifikattivi fis-sinjali vitali waqt l-għoti ta' Ceplene. Jekk ikunu osservati ipotensjoni jew sintomi relatati f'ċikli ta' trattament sussegwenti, għandu jinbeda tnaqqis fid-doża u jekk meħtieġ, tingħata fi sptar sakemm ir-reazzjonijiet jagħtu lok għal għoti mid-dar.

Għandha tintuża l-kawtela għall-pazjenti b'xi waħda minn dawn li ġejjin: mard sintomatiku tal-arterji periferali, ulċera peptika jew tal-esofagu bi storja ta' fsada passata jew preżenti, nefropatija klinikament sinifikattiva jew puplesija fi żmien l-aħħar 12-il xahar. Fejn approprjat, għandu jiġi kkunsidrat li tiġi pprovduta trattament konkumittanti b'inibitur tal-pompa protonika.

Pazjenti b'infjezzjoni klinikament sinifikanti li teħtieġ l-użu ta' antibijotiċi, antifungali, jew antivirali, jew li temmew terapija preċedenti kontra l-infjezzjoni fi żmien 14-il jum mill-bidu tat-trattament għandhom ikunu ttrattati bil-kawtela sakemm l-antibijotiċi jew l-antivirali ma kinux biss għal skopijiet ta' profilassi.

Pazjenti bi storja preċedenti ta' mard awtoimmunitarju (inkluż lupus sistemiku, marda infjammatorja intestinali, psorijażi u artrite rewmatojde) għandhom ikunu ttrattati b'kawtela. Hija rrakkomandata sorveljanza ta' riżultati ta' testijiet tal-laboratorju inklużi testijiet standard ematoloġiċi u ematokimiċi.

Pazjenti li qegħdin jirċievu l-prodotti mediċinali li ġejjin għandhom jiġu ttrattati bil-kawtela (ara sezzjoni 4.5):

- Imblokkaturi Beta jew mediċini antipertensivi oħrajn.
- Mediċini li jimblokkaw H<sub>1</sub> u newrolettici (antipsikotiċi) b'karatteristiċi li jimblokkaw ir-riċetturi H<sub>1</sub>.
- Antidepressivi triċikliċi li jista' jkollhom karatteristiċi li jimblokkaw riċetturi H<sub>1</sub> u H<sub>2</sub>.
- Inibituri ta' monoamine oxidase u aġenti kontra l-malarja u antitripanosomiċi.
- Mediċini imblokkaturi newromuskolari, analġeżiċi narkotiċi, u diversi mezzi ta' kuntrast.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Waqt li l-pożoloġija hija differenti, meta Ceplene jintuża flimkien ma' IL-2, it-tobba għandhom jirreferu wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għal IL-2 u josservaw l-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali rispettiv.

Antagonisti tar-riċetturi  $H_2$  bi strutturi imidazole simili għall-istamina, pereżempju, ċimetidina (*cimetidine*), sterojdi sistemici u klonidina, ma għandhomx jintużaw waqt trattament b'Ceplene (ara sezzjoni 4.3).

*Imblokkaturi Beta* u antipertensivi ohrajn għandhom jintużaw b'kawtela waqt trattament b'Ceplene. Għoti komkomitanti ta' prodotti mediċinali b'effetti ta' kardjotossicità jew li jbaxxu l-pressjoni tad-demem jistgħu jzidu t-tossicità ta' Ceplene.

Antistaminiċi li jimblokkaw ir-riċettur  $H_1$  jew newrolettiċi (antipsikotiċi) b'karatteristiċi li jimblokkaw ir-riċetturi  $H_1$  li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ceplene għandhom jiġu evitati.

Antidepressivi triċikliċi jistgħu jkollhom karatteristiċi li jimblokkaw ir-riċetturi  $H_1$  u  $H_2$  u għandhom jiġu evitati.

Inibituri ta' monoamine oxidase u sustanzi attivi kontra l-malarja u antitripanosomiċi jistgħu jbiddu l-metabolizmu ta' Ceplene u għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.4).

Ġie nnotat li aġenti imblokkaturi newromuskolari, analġeziċi narkotiċi, u diversi mezzi ta' kuntrast jistgħu jinduċu t-tnixxija ta' istamina endoġena; għaldaqstant f'pazjenti li qegħdin isirulhom proċeduri dijanjostiċi jew kirurġiċi, l-effett addittiv tat-trattament b'Ceplene għandu jkun ikkunsidrat qabel il-proċedura (ara sezzjoni 4.4).

#### **4.6 Fertilità, tqala u Treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel attivi sesswalment għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'Ceplene u IL-2.

##### Tqala

L-ebda dejta ma hija disponibbli fuq każijiet ta' tqala esposti għal Ceplene. Studji fl-annimali juru tossicità riproduttiva biss f'dozi maternotossiċi, u ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta fir-rigward tat-tqala, żvilupp embrijonali, fetali, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Ceplene flimkien ma' IL-2 ma għandhiex tintuża waqt it-tqala.

##### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk l-istamina hijiex eliminata fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-eskrezzjoni tal-istamina fil-halib ma ġietx studjata fl-annimali, iżda f'dozi maternotossiċi fil-firien, il-frieħ urew xi f'tit tossicità waqt treddigh bikri (ara sezzjoni 5.3). Waqt it-treddigh, Ceplene ma għandux jintuża flimkien ma' IL-2.

Għal tagħrif fuq tqala u treddigh b'IL-2 irreferi għall-SmPC ta' IL-2.

##### Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar l-effetti ta' Ceplene fuq il-fertilità. Studji fuq l-annimali ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità minbarra tnaqqis żgħir fl-implantazzjoni u fil-feti vijabbli (ara sezzjoni 5.3).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ceplene għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-għoti ta' Ceplene jista' jikkaguna ipotensjoni u jista' jirriżulta fi sturdament, ras mhux f'sikkitha u vista m'ajpra. Il-pazjenti ma għandhomx isuqu jew ihaddmu magni sa tal-anqas siegħa wara li jirċievu Ceplene.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sikurezza

Reazzjonijiet avversi li kienu tal-inqas possibbilment relatati mat-trattament b'IL-2 u Ceplene kienu rrapportati kważi fil-pazjenti kollha fi studji dwar AML.

L-iktar effetti avversi komuni esperjenzati minn 30% jew iktar ta' pazjenti li kienu qegħdin jirċievu IL-2 u Ceplene (elenkati f'ordni ta' frekwenza li tonqos) kienu: fwawar, uġiġh ta' ras, għeja, granuloma fis-sit tal-injezzjoni, piressija u eritema fis-sit tal-injezzjoni.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati tal-inqas possibbilment relatati ma' trattament b'IL-2 f'doża baxxa ma' Ceplene fi studji AML (n=280 għall-fergħa tat-trattament IL-2 u Ceplene) huma elenkati hawn taht skont is-sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi tal-ġisem, klassi u frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-severità tagħhom. Għal kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa l-aktar serji jitniżżlu qabel dawk inqas serji. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), jew mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mid-data disponibbli).

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni ħafna
	Pulmonite	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	esinofilja, tromboċitopenija	Komuni ħafna
	lewkopenija, newtrogenija	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<u>anoreksja</u>	Komuni
Disturbi psikjatriċi	<u>insomnija</u>	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	uġiġh ta' ras, sturdament, disġewżja	<u>Komuni ħafna</u>
Disturbi fil-qalb	takikardija	Komuni ħafna
	palpitazzjonijiet	Komuni
Disturbi vaskulari	fwawar, pressjoni baxxa	<u>Komuni ħafna</u>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	sogħla, qtugħ ta' nifs	Komuni ħafna
	kongestjoni tal-imnieher	Komuni
Disturbi gastrointestinali	iqalligħ, dispepsja, dijarea	Komuni ħafna
	rimettar, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, ħalq jinħass xott, gastrite, nefha addominali	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	raxx	Komuni ħafna
	eritema, għaraq eċċessiv, għaraq bil-lejl, ħakk	Komuni



Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja, mijalġja	Komuni hafna
	uġiġh fl-estremittajiet, uġiġh ta' dahar	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	granuloma fis-sit tal-injezzjoni, għeja, deni, eritema fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni ta' shana, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, marda li tixbaħ lill-influenza, tkexkix ta' bard, infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni	Komuni hafna
	urtikarja fis-sit tal-injezzjoni, tbengil fis-sit tal-injezzjoni, raxx fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni, astenja, uġiġh fis-sider	Komuni

#### Studji onkoloġiċi (tumuri avvanzati) oħrajn

Ceplene u doża baxxa ta' IL-2 ġew investigati fi studji kliniċi oħrajn f'dozi differenti (1 mg ta' histamine dihydrochloride darbtejn kuljum) u b'reġim ta' dozi differenti ta' doża baxxa ta' IL-2 u interferon-alfa. Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, mhux elenkati hawn fuq, kienu għall-inqas possibbilment relatati mal-medicina tal-istudju:

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>	<b>Frekwenza</b>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	anemija	Komuni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	ipotiroidizmu	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna
	deidratazzjoni	Komuni
Disturbi psikjatriċi	ansjetà	Komuni hafna
	depressjoni	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	parasteżija	Komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<u>vertigo</u>	Komuni
Disturbi vaskulari	fwawar ta' shana	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	tharhir	Komuni
Disturbi gastrointestinali	stitikezza, nefha addominali, stomatite	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	ġilda xotta	<u>Komuni hafna</u>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	telqa, edima periferali	Komuni hafna
	fibrozi fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh	Komuni
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-piż	<u>Komuni hafna</u>

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### 4.9 Doża eċċessiva

Għoti ta' Ceplene jew IL-2 permezz ta' infużjoni rapida jew ġewwa l-ispazji vaskulari, f'doži oghla minn dawk approvati, jista' jesaġera l-effetti avversi assoċjati ma' Ceplene.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, immunostimulanti oħra, Kodiċi ATC: L03AX14.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ceplene/IL-2 huwa immunoterapija li jimmira li jinduċi qerda immuno-medjata ta' ċelloli residwi tal-lewċemija mjelojde u permezz ta' dan jimpedixxi rikaduta tal-lewċemija. Ir-rwol ta' Ceplene huwa li jipproteġi l-linfoċiti, b'mod partikolari ċelloli NK u ċelloli T, li huma responsabbli għall-qerda immuno-medjata ta' ċelloli lewċemiċi residwi. Ir-rwol ta' IL-2 huwa li jippromovi l-funzjonijiet ta' ċelloli NK u ċelloli T billi jattiva l-proprjetajiet antilewċemiċi ta' dawn iċ-ċelloli u billi jespandi dawn il-popolazzjonijiet ta' ċelloli billi jinduċi proliferazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċellola.

#### Effetti farmakodinamiċi

Il-mekkaniżmu li bih Ceplene itejjeb il-funzjoni antilewċemika tal-linfoċiti f'AML mhuwiex kompletament stabbilit; huwa kkunsidrat li jsir permezz ta' inibizzjoni ta' speċijiet reattivi tal-ossigenu (ROS jew "radikali liberi tal-ossigenu"), li huma sintetizzati mill-monoċiti/makrofagi u granulociti. Ir-ROS huma magħrufin li jillimitaw l-effetti antilewċemiċi ta' attivaturi ta' linfoċiti bħalma huwa IL-2, billi jikkawżaw disfunzjoni u mewt permezz ta' apoptozi f'ċelloli NK u ċelloli T. Ceplene jinibixxi NAPDH oxidase li tagħti bidu għall-formazzjoni u r-rilaxx ta' ROS mill-fagoċiti. Billi jinibixxi l-funzjoni ta' oxidase u jnaqqas il-produzzjoni tar-ROS, Ceplene jipproteġi ċ-ċelloli NK u ċ-ċelloli T attivati minn IL-2 mill-inibizzjoni indotta mir-radikali liberi mill-ossigenu u mill-apoptozi. L-għoti ta' Ceplene flimkien ma' IL-2 għaldaqstant jimmira għall-ottimizzazzjoni tal-funzjonijiet antilewċemiċi ta' ċelloli NK u ċelloli T.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Twettqu żewġ studji kliniċi biex jevalwaw l-użu ta' Ceplene fil-manteniment ta' remissjoni f'pazjenti adulti b'AML. L-istudju AML-1 kien wiehed esploratorju, li daħħal 39 pazjenti b'AML f'remissjoni biex jiddetermina d-doża u jekk Ceplene jistax jingħata flimkien ma' IL-2. Ir-riżultati ta' dan l-istudju pilota ntuzaw biex ifasslu u jimplimentaw prova tal-faži 3 multinazzjonali. Il-prova tal-faži 3 randomizzata (0201) qabblet it-trattament b'Ceplene+IL-2 ma' ebda trattament f'261 pazjent fl-ewwel remissjoni (CR1) u 59 pazjent oħra f'remissjoni wara rikaduta sussegwenti (CR>1). Għal pazjenti CR1, it-tul ta' żmien medjan ta' sopravivenza mingħajr lewċemija żdied minn 291 jum (9.7 xhur) għal 450 jum (15-il xahar) wara Ceplene/IL-2 meta mqabbal ma' ebda trattament ta' manteniment (Intenzjoni għat-Trattament [ITT], p=0.01, n=261). In-numru ta' pazjenti CR1 li baqgħu mingħajr lewċemija għal 3 snin kien ta' 40% wara Ceplene+IL-2 meta mqabbel 26% f'pazjenti li ma kinux qegħdin jirċievu dan it-trattament (p=0.01).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ceplene huwa indikat għall-użu fl-adulti. M'hemmx dejta disponibbli dwar il-proprjetajiet farmakodinamiċi fi tfal b'età inqas minn 18-il sena.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

L-istamina hija assorbita rapidament wara injezzjoni taħt il-ġilda. Il-koncentrazzjoni massima fil-plażma tintlaħaq f'madwar 10 minuti wara t-tmiem ta' infużjoni taħt il-ġilda. Koncentrazzjonijiet ta' istamina u PK huma ferm varjabbli matul l-istudji, kif ukoll fi gruppi ta' voluntiera normali u pazjenti.

### Distribuzzjoni

Il-pazjenti wrew grad oġhla ta' varjabbilità rigward l-esponiment sistemiku kif imqabbel ma' individwi f'saħħithom. L-esponiment sistemiku totali ta' Ceplene kien akbar f'pazjenti milli f'individwi f'saħħithom. Madankollu, din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti. Mhux magħruf jekk histamine jgħaddix mill-plaċenta.

### Bijotrasformazzjoni/Eliminazzjoni

Histamine huwa eliminat permezz ta' metabolizmu fil-kliwi, fwied u tessuti oħrajn. L-enzimi ewlenin involuti fil-metabolizmu ta' histamine huma HNMT (histamine-N-methyltransferase) u DAO (diamine-oxidase). Fil-biċċa l-kbira l-metaboliti huma mnehħija fl-awrina. Fil-pazjenti, il-*half-life* medja kienet ta' 0.75 sa 1.5 sigħat.

Ma hemm l-ebda effett sinifikanti relatat mal-età jew piż fuq il-proprjetajiet farmakokinetiċi tal-istamina. Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' Ceplene hija kważi darbtejn oġhla fin-nisa li tirriżulta f'esponiment sistemiku ferm oġhla milli fl-irġiel.

### Insuffiċjenza renali

Il-farmakokinetika tal-istamina hija simili f'voluntiera f'saħħithom b'funzjoni renali normali meta mqabbla ma' voluntiera b'insuffiċjenza renali, ħafifa, moderata, jew severa. F'suġġetti b'insuffiċjenza renali gravi, kien hemm tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistolika u dijastolika f'koncentrazzjoniet tal-plażma li ma kkaġunaw l-ebda tnaqqis apprezzabbli fil-pressjoni tad-demem f'suġġetti oħrajn. Għalhekk, suġġetti b'insuffiċjenza renali gravi jistgħu jkunu iktar sensitivi għall-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demem tal-istamina mogħtija eżoġenament milli suġġetti b'funzjoni renali normali jew suġġetti b'insuffiċjenza renali minn ħafifa għal moderata. Għalkemm il-grad ta' insuffiċjenza renali kellu f'it effett fuq id-dispożizzjoni PK tal-istamina, għandha tintuża l-kawtela fl-għoti tal-istamina lill-pazjenti b'insuffiċjenza renali gravi.

### Insuffiċjenza epatika

Sar studju biex ikejjel il-PK tal-istamina f'voluntiera normali meta mqabbla ma' pazjenti b'insuffiċjenza epatika ħafifa, moderata jew gravi. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-parametri ta' sigurtà jew fil-farmakodinamika. Koncentrazzjonijiet tal-istamina fil-plażma kienu ferm varjabbli u kienu konsiderevolment oġhla fi gruppi ta' pazjenti b'insuffiċjenza epatika ħafifa, moderata jew gravi (medjani 10 u 5 darbiet il-voluntiera normali, rispettivament). Il-pazjenti bil-grad kollha ta' insuffiċjenza epatika jista' jkollhom takikardija jew ipotensjoni għal 30-60 minuta wara għoti ta' Ceplene+IL-2.

### **5.3 Tagħrif prekliniku tas-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin abbażi ta' studji konvenzjonali ta' tossiċità ta' doża ripetuta, tolleranza lokali u ġenotossiċità. Effetti fi studji mhux kliniċi kienu osservati f'esponimenti kkunsidrati suffiċjentement feċċess tal-esponiment massimu tal-bniedem, li jindikaw ftit rilevanza għal użu kliniku. Ma sar l-ebda studju tal-karċinogeniċità fuq Ceplene.

Histamine dihydrochloride ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fniek f'dożi li jirriżultaw f'esponimenti diversi mitt darba ikbar mill-esponiment kliniku. F'firien nisa ddożati qabel it-tgħammir sa jum 7 tal-ġestazzjoni, instab xi tnaqqis żgħir ta' impjanti u feti vijabbli, iżda mingħajr xi doża-reazzjoni u fi hdan il-medda ta' dejta storika ta' kontroll. Fl-istudju ta' żvilupp matul u wara t-twelid, dożi għoljin ta' histamine dihydrochloride ikkagunaw tossiċità materna, u l-frieħ urew tossiċità waqt it-treddiġħ (inqas frieħ hajjin f'jum 21 meta mqabblin ma' treddiġħ f'jum 4) iżda mhux wara li jinfatmu.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Klorur tas-sodju  
Idrossidu tas-sodju (għal aġġustament tal-pH)  
Aċidu idrokloriku (għal aġġustament tal-pH)  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji tal-kompatibbiltà dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn, dilwenti jew soluzzjonijiet tal-infuzjoni.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Tiffriżax.

### **6.5 Natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjetti tal-ħġieġ tat-tip I ta' 2 mL, b'tapp ta' lastiku bromobutil u sigill ta' fuqu tal-aluminju li jinqala', li fih 0.5 mL soluzzjoni (0.70 mL inkluża l-parti mfawra).

Kull pakkett fih 14-il kunjett.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

#### Ceplene

Il-kunjetti fihom 0.70 mL ta' soluzzjoni (inkluża l-parti mfawra) biex tiffacilita l-estrazzjoni ta' doża singola ta' 0.5 mL.

Il-pazjenti għandhom jingħataw siringi b'tappijiet ta' polypropylene u jiġu mgħallma kif jiġbdu 0.5 ml soluzzjoni għal ġewwa siringa.

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-materjal partikolat u għal tindis fil-kulur qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

IL-2 dilwit imqassam f' siringi ta' tuberkulin magħmula minn polypropylene u magħluqa b'tapp għandu jiġi ppreparat mill-ispizerija f' ambjent asettiku kkontrollat u maħzun fi friġġ f' temperatura ta' 2°C - 8°C.

Għal istruzzjonijiet dwar ir-**rikostituzzjoni** tal-bidu u d-dilwizzjoni sussegwenti sa 200 µg/mL ta' Interleukin-2 (aldesleukin) qabel ma jingħata, ara l-SmPC IL-2 disponibbli b' mod kummerċjali.

#### *Istruzzjonijiet għat-tqassim ta' IL-2 (aldesleukin)*

IL-2 (aldesleukin) għandu jiġi rikostitwit, dilwit u mqassam b' mod asettiku f' siringi ta' tuberculin magħmula minn polypropylene u magħluqa b'tapp mill-ispizerija bbażat fuq il-piż tal-pazjent individwali (ara t-tabella tal-għoti għal aldesleukin taħt) fid-doża rakkomandata ta' 16 400 IU/kg (1 µg/kg). Tista' tiġi pprovduta provvista sa ġimagħtejn ta' siringi mimlija għal-lest u magħluqa b'tapp ta' tuberculin lill-pazjenti għall-għoti mid-dar, b' istruzzjonijiet li s-siringi għandhom jinħażnu fi friġġ f' temperatura ta' 2°C - 8°C qabel l-għoti.

Studji wrew stabbiltà u steriltà kimika ta' aldesleukin dilwit (imqassam f' siringi ta' tuberkulin magħmula minn polypropylene u magħluqa b'tapp) sa tliet ġimgħat meta ippreparat f' ambjent asettiku ikkontrollat u maħzun fi friġġ f' temperatura ta' 2°C - 8°C.

NOTA: Tqassim ta' aldesleukin għandu jitwettaq taħt kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati.

#### *Tqassim ta' IL-2 (Aldesleukin) dilwit għal kull pazjent*

IL-2 (aldesleukin) dilwit jiġi miġbud b' mod asettiku f' siringi sterili ta' tuberculin magħmula minn polypropylene u magħluqa b'tapp għal kull pazjent f' doża ta' 1 µg/kg, b' volum ta' dożaġġ standard minimu ta' 0.25 mL (50 µg) u doża massima ta' 0.5 mL (100 µg). Volumi ta' dożaġġ ibbażati fuq il-piż tal-pazjent huma pprovduti f' Tabella 3 taħt. Din it-tabella tipprovidi wkoll il-volum meħtieġ jekk jiġi preskritt tnaqqis fid-doża ta' 20%.

**Tabella 3: Tabella għall-għoti ta' IL-2 (aldesleukin)**

<b>Piż tal-pazjent (kg)</b>	<b>Dożaġġ standard (µg)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni * (mL)</b>	<b>Volum tal-injezzjoni bi tnaqqis ta' 20% fid-doża (mL)**</b>
<b>≤50</b>	<b>50</b>	<b>0.25</b>	<b>0.20</b>
<b>&gt;50 sa ≤60</b>	<b>60</b>	<b>0.30</b>	<b>0.25</b>
<b>&gt;60 sa ≤70</b>	<b>70</b>	<b>0.35</b>	<b>0.30</b>
<b>&gt;70 sa ≤80</b>	<b>80</b>	<b>0.40</b>	<b>0.30</b>
<b>&gt;80 sa ≤90</b>	<b>90</b>	<b>0.45</b>	<b>0.35</b>
<b>&gt;90 sa ≤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>
----------------	------------	-------------	-------------

\*Volum tal-injezzjoni jiġi mnaqqas/miżjud lejn l-eqreb 0.05 mL

\*\* Volumi tal-injezzjoni bbażati fuq tnaqqis ta' 20% jiġu mnaqqsa/miżjuda u għalhekk tnaqqis fid-doża attwali tvarja minn 15% -25%

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/477/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 07/10/2008  
Data tal-aħhar tiġdid: 26/07/2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĪFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-  
AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID  
FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni ta' rapporti dwar aġġornamenti perjodiċi tas-sikurezza għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) stipulati taht l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku tal-mediċini Ewropej.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

## **E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:



<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
L-MAH tipprovdi aġġornament ta' kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida dwar l-effikaċja u s-sikurezza tal-prodott f'pazjenti b'lewkimja mjelojde akuta fl-ewwel remissjoni ttrattata b'mod konkomitanti bl-interleukin-2 (IL-2).	Kull sena, flimkien ma' sottomissjoni ta' rapporti dwar Aġġornamenti Perjodiċi tas-Sikurezza

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Pakkett ta' barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ceplene 0.5 mg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
histamine dihydrochloride

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunnett wiehed ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 0.5 mg ta' histamine dihydrochloride.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Klorur tas-sodju, ilma għall-injezzjonijiet, u idrossidu tas-sodju u/jew acidu idrokloriku għall-aġġustament tal-pH.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni  
14-il kunjett

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-ġilda biss.  
Injetta bil-mod fuq perjodu ta' 5-15-il minuta.

Spezzjona kull kunjett b'mod viżwali għal materja partikolata u skulurazzjoni qabel l-ġoti. Uża biss soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

Jis.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Tiffriżax.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/08/477/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ceplene

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – 2D BARCODE**

2D barcode li fih inkluz l-identifikatur uniku.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNEDMIN**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ceplene 0.5 mg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
histamine dihydrochloride  
Użu taħt il-ġilda biss

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

Jis.

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.5 mL

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Ceplene 0.5 mg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni histamine dihydrochloride

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4..

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Ceplene u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ceplene
3. Kif għandek tuża Ceplene
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ceplene
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Ceplene u għalxiex jintuża**

Ceplene jagħmel parti minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala mediċini immunomodulatorji. Dawn il-mediċini jgħinu lis-sistema immunitarja tikkumbatti mard bħall-kanċer billi jtejbu l-funzjoni naturali tas-sistema immunitarja fil-ġlieda kontra l-mard. Is-sustanza attiva f'Ceplene hija l-istamina; dikloridrat, din hija identika għal sustanza li tinstab b'mod naturali fil-ġisem. Tintuża flimkien ma' dozi baxxi ta' interleukin-2 (IL-2), mediċina oħra li tgħin lis-sistema immunitarja tikkumbatti mard bħall-kanċer.

Ceplene jintuża f'pazjenti adulti, flimkien ma' IL-2, għat-trattament ta' tip partikolari ta' lewċemija, il-lewċemija mjelojde akuta (*acute myeloid leukaemia*, AML) li hija kanċer taċ-ċelluli li jiffurmaw id-demmi fil-mudullun tal-għadam. Jintuża fil-manuteniment tar-remissjoni (il-perjodu li matulu l-marda tkun inqas gravi jew ma tidhirx). Ceplene flimkien ma' IL-2 jgħin lis-sistema immunitarja tiegħek tattakka xi ċelloli tal-kanċer li jkun fadal wara t-trattament preċedenti tal-kanċer.

Waqt it-trattament tiegħek, dejjem għandek tuża KEMM IL-2 KIF UKOLL Ceplene. Għal kwalunkwe mistoqsija dwar Ceplene jew IL-2, kellek lit-tabib tiegħek.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Ceplene

### Tużax Ceplene

- Jekk inti allergiku/a (ipersensittiv/a) għall-istamina jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk tbat i minn problemi tal-qalb gravi.
- Jekk tkun qed tieħu xi waħda minn dawn il-medicini:
  - Sterojdi bħal prednisone u dexamethasone. Dawn jintużaw biex jinibixxu l-attività tas-sistema immunitarja (medicini immunosoppressuri) u biex inaqqsu l-infjammazzjoni.
  - Klonidina (clonidine), medicina użata għat-tnaqqis tal-pressjoni għolja.
  - Imblokkaturi H<sub>2</sub> bħal cimetidina (cimetidine), ranitidina (ranitidine), famotidina (famotidine) jew nizatidina (nizatidine) li jintużaw biex jittrattaw l-ulċeri fl-istonku, l-indigestjoni (dispepsija) jew il-ħruq ta' stonku.
- Jekk tkun irċevejt trapjant ta' ċelloli staminali (tip ta' trapjant tal-mudullun tal-għadam) minn donatur.
- Jekk tkun tqila.
- Jekk tkun qiegħda tredda'.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tuża Ceplene.

Ceplene u IL-2 ma għandhomx jiġu injettati fl-istess hin. IL-2 għandu jiġi injettat l-ewwel. Ceplene għandu jiġi injettat bejn minuta u 3 minuti wara.

Ceplene għandu jiġi injettat bil-mod f'saff ta' tessut eżatt taħt il-gilda, fuq perjodu ta' madwar 5 sa 15-il minuta. Injezzjoni rapida tista' twaqqagħlek il-pressjoni u tistordik u anke titilfek minn sensik.

Għandek tibda t-trattament tiegħek bi Ceplene fil-klinika taħt is-supervizjoni ta' tabib. Għandek tiġi sorveljat biex ikun magħruf kif tirrispondi għat-trattament. It-tabib jikkontrollalek il-pressjoni, il-polz u l-funzjoni tal-pulmun. It-tabib tiegħek jagħmillek ukoll xi testijiet tad-demem waqt it-trattament.

Jekk għandek jew kellek xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet, se tiġi sorveljat(a) fl-isptar waqt il-jiem ta' trattament li jmiss jew waqt iċ-ċikli ta' trattament li jmiss:

- ulċeri bid-demem,
- puplesija,
- tidjiq tal-arterji (mard arterjuż periferiku sistemiku),
- mard tal-qalb (għal problemi gravi tal-qalb ara s-sezzjoni "Tużax Ceplene" hawn fuq),
- storja ta' mard awtoimmuni (marda fejn is-sistema immunitarja tattakka ċ-ċelloli jew it-tessuti tal-gisem stess, bħal lupus sistemiku, artrite rewmatojde, mard infjammatorju intestinali jew psorijażi).

Jekk qed tieħu kwalunkwe medicina oħra msemmija taħt "Medicini oħra u Ceplene" jew jekk se tagħmel xi operazzjoni jew investigazzjoni bir-raġġi X speċjali li għaliha tkun trid tieħu xi injezzjoni, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek infezzjoni, it-tabib se jissorveljak bir-reqqa. Jekk diġà hadt xi infezzjoni fi żmien 14-il jum mill-bidu ta' dan it-trattament li minhabba fiha kellek tieħu medicini għat-trattament tal-infezzjonijiet (antibijotiċi, antifungali jew antivirali), it-tabib tiegħek se jissorveljak bir-reqqa.

Jekk għandek xi problemi tal-kliewi, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Tista' tinzillek il-pressjoni.

Jekk għandek xi problemi tal-fwied, kellek lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jibdillek id-doża.

## Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Ceplene mhuwiex rakkomandat fit-tfal u fl-adolexxenti, minhabba li mhuwiex disponibbli aktar tagħrif dwar l-użu ta' din il-medicina f'dan il-grupp.

## Medicini oħra u Ceplene

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra, inklużi medicini mingħajr ricetta tat-tabib.

Jekk qed tieħu xi medicina minn dawn li ġejjin, jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek qabel ma tuża Ceplene. Uħud minnhom ma għandhomx jittieħdu waqt it-trattament b'Ceplene jew jista' jkollok tieħu prekawzjonijiet speċjali waqt li teħodhom:

- **Sterojdi** bħal prednisone u dexamethasone. Dawn jintużaw biex jinibixxu l-attività tas-sistema immunitarja (medicini immunosoppressuri) u biex inaqqsu l-infjammazzjoni (ara s-sezzjoni "Tużax Ceplene" hawn fuq).
- **Imblokkaturi H<sub>2</sub>-blockers** bħal cimetidina (cimetidine), ranitidina (ranitidine), famotidina (famotidine) jew nizatidina (nizatidine). Dawn jintużaw biex jittrattaw l-ulċeri fl-istonku, l-indiġestjoni (dispepsija) jew il-ħruq ta' stonku (ara s-sezzjoni "Tużax Ceplene" hawn fuq).
- **Antistamini** użati biex jittrattaw l-allergiji.
- Ċerti **antipsikotiċi** bħal chlorpromazine, flupenthixol, thioridazine, clozapine u risperidone. Jintużaw biex jittrattaw kundizzjonijiet mentali.
- **Antidepressivi triċikliċi** bħal amitryptiline, imipramine, jew **inibituri ta' monoamine oxidase**, bħal phenelzine, isocarboxazide, tranylcypromine jew moclobemide. Jintużaw fit-trattament tad-depressjoni.
- **Medicini kontra l-malarja jew medicini użati għat-trattament ta' infezzjonijiet responsabbli għall-marda tal-irqad.**
- **Imblokkaturi Beta**, bħal propranolol, metoprolol, atenolol. Dawn jintużaw għall-anġina u d-disturbi tat-taħbit tal-qalb.
- Kwalunkwe trattament kontra l-**ipertensjoni** (pereżempju diuretici thiazide [bendrofluazide], ACE-inibituri [captopril], antagonisti tal-kalċju [nifedipine] u imblokkaturi alpha [prazosine]).

Barra minn hekk, jekk se tagħmel **operazzjoni** jew **investigazzjoni bir-raġġi X** li tehtieg injezzjoni, l-ewwel kun żgur(a) li t-tabib tiegħek jaf li qed tieħu Ceplene. Ċerti medicini użati għal operazzjoni (pereżempju medicini li jimblokkaw l-apparat newromuskolari u medicini narkotiċi għal kontra l-uġiġħ) jew sustanzi tal-kulur użati għal ċerti investigazzjonijiet bir-raġġi X jistgħu jinterferixxu ma' din il-medicina.

## Tqala u treddiġħ

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' Ceplene fin-nisa tqal. Għalhekk, it-trattament b'Ceplene u IL-2 m'għandux jintuża fit-tqala.

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa li jkunu qed jużaw din il-kura għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni għax huwa importanti li ma jkunx hemm konċepiment ta' tarbija waqt kura b'Ceplene u IL-2.

Mhux magħruf jekk Ceplene jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Għalhekk Ceplene u IL-2 ma għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

## Sewqan u użu ta' magni

Issuqx u tużax magni fi żmien siegħa mill-użu ta' Ceplene għax tista' titbaxxielek il-pressjoni u dan iwassal għal sturdament u vista m'ajpra. Dan jista' jaffettwalek l-kapaċità li ssuq jew thaddem magni.

### 3. Kif għandek tiehu Ceplene

Dejjem uża Ceplene eżatt kif jgħidlek it-tabib. Jekk għandek xi dubji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

Dan it-trattament għandu jiġi preskritt u sorveljat minn tabib espert fil-lewċemija mjeloidje akuta.

#### Doża rakkomandata

Billi se tkun qed tuża kemm IL-2 kif ukoll Ceplene fi trattament kombinat, se jingħata tagħrif dwar iż-żewġ dożaġġi:

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

IL-2 jiġi injettat darbtejn kuljum bħala injezzjoni taħt il-ġilda (fis-saff ta' tessut eżatt taħt il-ġilda) bejn minuta u 3 minuti qabel l-injezzjoni ta' Ceplene. Kull doża tiġi kkalkulata fuq il-piż tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħarrfek kemm trid tiehu u kif tinjettah.

##### Ceplene

Id-doża normali ta' Ceplene hi 0.5 mL ta' soluzzjoni darbtejn kuljum mogħtija bħala injezzjoni taħt il-ġilda bil-mod (fis-saff ta' tessut eżatt taħt il-ġilda).

Ceplene għandu jiġi injettat bejn minuta u 3 minuti wara IL-2.

Iż-żewġ medicini, IL-2 u Ceplene, jiġu injettati darbtejn kuljum, b'intervall ta' mill-inqas 6 sigħat bejn iż-żewġ injezzjonijiet.

##### Perjodi ta' trattament u perjodi ta' sospensjoni

It-trattament b'IL-2 u Ceplene idum 81 ġimghat u huwa ċikliku.

- Għall-ewwel 18-il ġimgha: hu IL-2 u Ceplene kuljum għal 3 ġimghat, segwiti minn waqfa ta' 3 ġimghat (mingħajr ebda trattament).
- Għad-63 ġimgha ta' wara: hu IL-2 u Ceplene kuljum għal 3 ġimghat, segwiti minn waqfa ta' 6 ġimghat (mingħajr ebda trattament).

##### Kif tinjetta Ceplene lilek innifsek

It-tabib jista' jiddeċiedi li jkun iktar konvenjenti għalik li tinjetta IL-2 u Ceplene lilek innifsek.

It-tabib jew l-infermier tiegħek juruk kif tinjetta lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk qabel ma tkunx ingħatajt struzzjonijiet minn professjonista kwalifikat.

Huwa rakkomandat li dejjem tkun preżenti persuna oħra meta tinjetta din il-medicina, bħal membru adult tal-familja, ħabib jew xi ħadd ieħor li jiehu ħsiebek biex jgħinek jekk thossok se tistordi jew itik ħass ħażin.

Għal iktar struzzjonijiet fuq kif tinjetta din il-medicina lilek innifsek, jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "STRUZZJONIJIET BIEX TINJETTA CEPLENE LILEK INNIFSEK" fi tmiem dan il-fuljett.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir li jkun aħjar jekk tuża pompa bis-siringa biex tirregola l-injezzjoni ta' Ceplene. Jekk qed tuża pompa tas-siringa għandek tirreferi għall-istruzzjonijiet ipprovduti mill-fabbrikant tal-pompa u t-taħriġ ipprovdut mit-tabib jew infermier tiegħek.

#### **Jekk tuża Ceplene aktar milli suppost**

Għandek tuża din il-medicina eżatt kif giet preskritta lilek. Jekk aċċidentalment tinjetta iktar minn dik preskritta, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

#### **Jekk tinsa tieħu Ceplene**

Ma għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Kompli bit-trattament kif preskrit. Jekk taqbez wahda mid-doži tiegħek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar.

#### **Jekk tieqaf tieħu Ceplene**

Jekk tixtieq tieqaf tieħu Ceplene għandek tipprowa tikkonsulta t-tabib tiegħek qabel. Jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tieqaf tieħu Ceplene minn jeddek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

#### **Effetti sekondarji osservati meta Ceplene jintuża kif deskritt fuq il-fuljett ta' tagħrif**

Pressjoni baxxa tista' ssehh b'mod komuni hafna u tista' twassal għal sturdament u hass hazin. Jekk tinnota tnaqqis kbir fil-pressjoni wara l-użu ta' Ceplene, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jew tal-inqas qabel l-għoti ta' injezzjonijiet oħra ta' Ceplene.

#### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)**

- Infezzjonijiet fl-apparat tan-nifs (respiratorju) ta' fuq
- Żieda fl-għadd ta' ċertu tip ta' ċelloli tad-demem bojod fid-demem (eosinofilija) u tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits (tromboċitopenija)
- Uġiġħ ta' ras u sturdament
- Bidla fit-togħma (disġewsija)
- Żieda fit-taħbit tal-qalb (takikardija)
- Fwawar
- Sogħla, tbatija biex wiehed jieħu n-nifs (dispnea)
- Nawzea, indiġestjoni (dispepsija) u dijarrea
- Raxx
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi (artralġija u mijalġija)
- Infjammazzjoni tal-ġilda bil-formulazzjoni ta' granulomi fis-sit tal-injezzjoni, għeja, deni (piressija), ħmura fis-sit tal-injezzjoni, sħana, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, sintomi qishom tal-influenza, tertir (sirdiet), infjammazzjoni u wġiġħ fis-sit tal-injezzjoni.

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demem (lewkopenija)
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċertu tip ta' ċelluli bojod tad-demem (newtrogenija)

- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Nuqqas ta' aptit (anoreksja)
- Diffikultà biex torqod (insonnja)
- Thoss it-tahbit tal-qalb (palpitazzjonijiet)
- Kongestjoni nažali
- Remettar, uđiđ fin-naħa ta' fuq taž-žaqq (uđiđ addominali) u ħalq xott
- Infjammazzjoni tal-istonku (gastrite)
- Nefħa fiž-žaqq (nefħa addominali)
- Ħmura anomala fil-đilda (eritema), žieda fl-đħaraq (iperidroži), đħaraq bil-lejl u ħakk
- Uđiđ fir-riđlejn u d-dirđħajn u wđiđ fid-dahar
- Ħorriqija, tbengił, raxx u nefħa fis-sit tal-injezzjoni, dđħufija (astenja) u uđiđ fis-sider

### **Effetti sekondarji addizzjonali li deħru meta Ceplene ntuža ma' tipi oħrajn ta' trattament**

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistđħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Ġilda xotta
- Ansjetà
- Thossok ħażin jew skumdità ġenerali
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-đisem speċjalment fir-riđlejn (edima)
- Telf ta' piž

**Effetti sekondarji komuni** (jistđħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Rasek iddur bik (vertigo)
- Inkapaċità li l-đisem jipproduċi bižżejjed thyroxine, sustanza kimika fil-đisem magħrufa bħala ormon (ipotirojdiżmu)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli tad-demħ ħomor (anemija)
- Nixfa fil-đisem (deidratazzjoni)
- Depressjoni
- Tnemnim u titrix fil-đilda (parestesija)
- Fwawar
- Tharħir
- Stitikezza, stonku minfuħ, ħalq infjamm
- Uđiđ u formazzjoni ta' tessut żejjed fil-đilda madwar is-sit tal-injezzjoni

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kelleħ lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnižžla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tđħin biex tiđi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħžen Ceplene**

Žomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tužax Ceplene wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq it-tikketta tal-kunjett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Tiffriżax.

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għall-frak u tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispjżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ceplene**

- Is-sustanza attiva hija histamine dihydrochloride. Kunjett wieħed ikun fih 0.5 mg ta' histamine dihydrochloride f'0.5 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-oħra huma l-ilma għall-injezzjoni u klorur tas-sodju, u jista' jkun fih ukoll idrossidu tas-sodju u/jew aċidu idrokloriku għall-aġġustament tal-pH.

### **Kif jidher Ceplene u l-kontenut tal-pakkett**

Ceplene huwa likwidu ċar, bla kulur. Huwa disponibbli f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastiku griż u b'siġill blu tal-aluminju li jitqaxxar minn fuqha.

Ceplene huwa provdut f'pakketti ta' 14-il kunjett.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

### **Manifattur**

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

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

Din il-mediċina ġiet awtorizzata taħt 'ċirkostanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser tiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinstab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

## ISTRUZZJONIJIET BIEX TINJETTA CEPLENE LILEK INNIFSEK

Din is-sezzjoni fiha tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni ta' Ceplene lilek innifsek.

**Għal tagħrif ġenerali dwar id-dożaġġ u kif tuża Ceplene u IL-2, jekk jogħġbok ara s-sezzjoni 3, "Kif għandek tuża Ceplene".**

Aqra dawn l-istruzzjonijiet sewwa. Huwa importanti li ma tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ingħatajt struzzjonijiet speċjali mit-tabib jew mill-infermier. Jekk m'intix żgur(a) dwar kif tinjetta lilek innifsek jew jekk għandek xi mistoqsijiet, jekk jogħġbok itlob l-għajnuna tat-tabib jew tal-infermier tiegħek.

Jekk waqt jew wara l-injezzjonijiet thossok stordut jew tiflef sensik, għarraf lit-tabib tiegħek qabel tinjetta d-doża li jmiss. It-tabib jista' jiddeċiedi li jżid il-ħin li għandek tiehu biex tispicċa l-injezzjoni, jew jibdillek id-doża.

Għandek tinjetta Ceplene u IL-2 darbtejn kuljum b'injezzjoni (fis-saff ta' tessut eżatt taħt il-ġilda), skont l-istruzzjonijiet mogħtija mit-tabib.

Dejjem injetta IL-2 l-ewwel. Ceplene għandu jiġi injettat bejn **minuta u 3 minuti wara**.

Ceplene ma għandux jithallat ma' prodotti oħra u ma għandux jiġi dilwit.

It-tabib se jispjegalek kif tipprepara u tinjetta IL-2.

Huwa rakkomandat li **dejjem tkun preżenti persuna oħra meta tinjetta din il-medicina**, bħal membru adult tal-familja, ħabib jew xi hadd ieħor li jiehu ħsiebek biex jgħinek jekk thossok se tistordi.

## PREPARAZZJONI GHALL-INJEZZJONI TA' CEPLENE

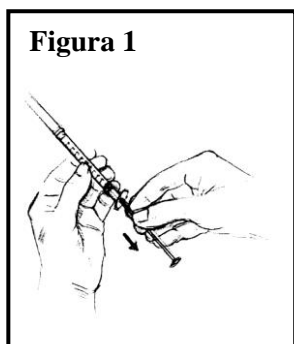
Biex tipprepara doża ta' Ceplene ikollok bżonn dan li ġej:

- Kunjett ta' soluzzjoni ta' Ceplene (0.5 mL)
- Siringa sterili mmarkata b' marki tal-kejl b' labra
- Biċċa mbilla fl-alkoħol biex timsaħ (*alcohol wipe[s]*)

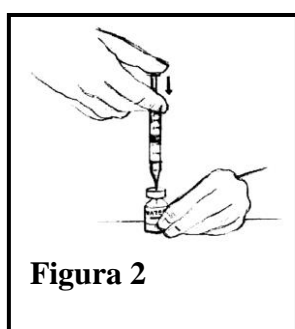
### Metodu

1. Ohroġ kunjett wiehed mill-pakkett. Ara d-data ta' skadenza (Skad.) fuq it-tikketta tal-kunjett.
2. Tużahx jekk id-data tkun qabżet l-aħħar jum tax-xahar indikat fuq it-tikketta.
3. Aħsel idejk sew bl-ilma u s-sapun.
4. Erga' ara t-tikketta fuq il-kunjett biex tkun żgur(a) li qed tuża l-medicina t-tajba. Is-soluzzjoni trid tkun ċara u bla kulur. F'każ li ma tkunx, uża kunjett ieħor u informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
5. Nehhi t-tapp tal-plastik minn mal-kunjett, biex tesponi ċ-ċirku tal-lastiku ta' ġewwa.
6. Imsaħ bil-biċċa mbilla fl-alkoħol il-parti tal-lastiku tat-tapp. Tmissx it-tapp b'idejk.
7. Iġbor is-siringa sterili. Innota l-marki bin-numri. Kull marka (0.1, 0.2, 0.3, etc.) tirrappreżenta wiehed minn kull għaxra ta' millilitru (0.1 mL). Mingħajr ma tneħhi l-kappa tal-labra, iġbed il-plaġer lura u iġbed l-arja fis-siringa sal-livell (numru ta' millilitri) li jordnalek it-tabib. **Ara l-Figura 1.**

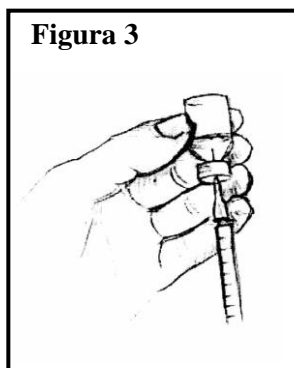




8. Iġbed il-kappa tal-labra 'l barra. Bil-kunjett wieqaf fuq xi wiċċ ċatt, dahhal il-labra dritta ġot-tapp tal-lastiku għal ġol-kunjett.
9. Imbotta l-plaġer tas-siringa 'l isfel biex tinjetta l-arja fil-kunjett. **Ara l-Figura 2.**



10. Waqt li żżomm kemm il-kunjett kif ukoll is-siringa, dawwar il-kunjett rasu 'l isfel. Irranġa s-siringa biex il-ponta tal-labra tkun f'it 'il fuq mit-tapp tal-lastiku iżda xorta waħda fis-soluzzjoni. **Ara l-Figura 3.**



11. Iġbed il-plaġer lura bil-mod biex tiġbed is-soluzzjoni fis-siringa. Imliha sal-livell (numru ta' millilitri) li jordnalek it-tabib. Jekk ikun hemm il-bżieġaq fis-siringa, imbotta s-soluzzjoni bil-mod lura fil-kunjett u iġbed is-soluzzjoni mill-ġdid.
12. Ohroġ il-labra 'l barra mill-kunjett. Tmidx is-siringa u thalli l-labra tmissx ma' mkien.
13. Erġa' għatti l-labra bil-kappa. Qiegħed is-siringa fuq xi wiċċ ċatt nadif.
14. Jista' jkun għad fadal ammont żgħir ta' soluzzjoni fil-kunjett. Dan għandu jittiehed lura għand l-ispiżjar għar-rimi.  
NOTA: Il-kunjett ta' Ceplene fih mili żejjed biex ikun faċli li tingibed doża waħda ta' 0.5 mL
15. Erġa' kkontrolla s-siringa biex tkun żgur li ġbidt l-kwantità korretta.
16. Ohroġ is-siringa u segwi s-sezzjoni "STRUZZJONIJIET GHALL-INJEZZJONI" ta' hawn taht.

## **STRUZZJONIJIET GHALL-INJEZZJONI**

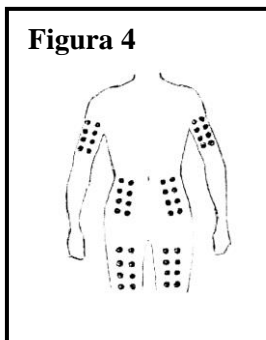
Ġeneralment ikollok tinjetta żewġ dozi ta' 0.5 mL kuljum, sakemm it-tabib ma jippreskrivilekx doża anqas.

Għall-injezzjoni jkollok bżonn dan li ġej:

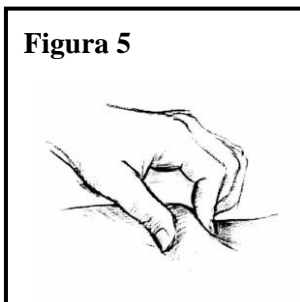
- siringa preparata għall-injezzjoni ta' IL-2 (ara l-fuljett ta' tagħrif u l-istruzzjonijiet tad-doża li tak it-tabib).
- siringa preparata b'Ceplene.
- Biċċa mbilla fl-alkoħol biex timsaħ (*alcohol wipe[s]*).
- *timer*, arloġġ jew arloġġ tal-id bis-sekondiera.
- Kontenitur li ma jittaqqabx biex tkun tista' tarmi s-siringi użati mingħajr ma jwegġa' hadd.

## Metodu

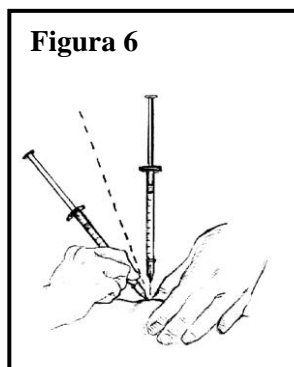
1. Sib post komdu, imdawwal tajjeb fejn toqgħod bilqiegħda u fejn tista' timtedd. Qiegħed is-siringi mimlija għal-lest b'IL-2, Ceplene u biċċa mbilla fl-alkoħol biex timsaħ miftuħa fejn tista' tilhaqha b'idek. Għal raġunijiet ta' sigurtà, huwa importanti li toqgħod bilqiegħda f'post fejn tista' tintelaq lura jew timtedd ċatt meta tinjetta.
2. Injetta IL-2 skont l-istruzzjonijiet li tawk.
3. Stenna bejn minuta u 3 minuti.
4. Iddċiedi fejn se tinjetta Ceplene. Tista' tagħżel in-naħa ta' ġewwa jew ta' barra tal-koxxa, id-dirgħajn jew l-istonku. **Ceplene u IL-2 ma għandhomx jiġu injettati fl-istess post.** Pereżempju, jekk tinjetta IL-2 fid-driegħ tax-xellug, tista' tinjetta Ceplene fil-koxxa tax-xellug jew tal-lemin, fl-istonku, jew fi driegħek tal-lemin. Dejjem varja s-sit li tinjetta fih. Għal punti tal-injezzjoni possibbli, ara l-**Figura 4**.



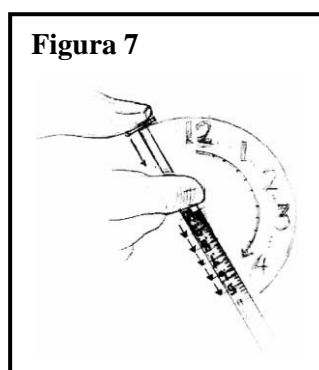
5. Kun żgur li ż-zona tal-ġilda li għażilt tkun mikxufa sew. Uża biċċa mbilla fl-alkoħol biex timsaħ biex tnaddafha. Halli ż-zona tinxf għal 10 sekondi.
6. Oqros biċċa mill-ġilda mnaddfa bejn is-saba' l-kbir u l-werrej, mingħajr ma tagħfas iżżejjed. Ara **Figura 5**.



7. Żomm il-labra f'pożizzjoni vertikali (90°) jew f'angolu ta' 45° mal-ġilda u daħhalha taht il-ġilda sa fejn tidhol 'il ġewwa f'moviment wiehed rapidu. Il-labra trid tiddaħhal taht il-ġilda, iżda mhux f'xi vina taht il-ġilda. Ara l-**Figura 6**.



8. Iġbed il-*plunger* ftit lura. **Jekk jidher id-demm, tinjettax Ceplene għax il-labra tkun dahlet f'xi vna.** Ohroġ u armi s-siringa kif spjegawlek. Iġbed il-medicina mill-ġdid u erġa' ibda l-proċedura mill-ġdid, anke jekk ikunu għaddew 3 minuti mill-ewwel injezzjoni ta' IL-2.
9. Innota l-marki bin-numri. Kull marka (0.1, 0.2, 0.3, eċċ.) tirrappreżenta wieħed minn kull għaxra ta' millilitru (0.1 mL).
10. Imbotta l-*plunger* tas-siringa u injetta wieħed minn għaxra ta' millilitru (0.1 mL) kull minuta, jew iktar bil-mod jekk l-istruzzjonijiet tat-tabib kienu hekk. **Ara l-Figura 7.**



11. **Qatt tinjetta Ceplene b'rata iktar mghaġġla jew kollu f'daqq.**
12. Meta s-siringa tkun vojta, neħhi l-labra minn gol-ġilda.
13. Aghfas bil-mod bil-bicċa mbilla fl-alkoħol fuq is-sit tal-injezzjoni mingħajr ma toġhrokha.
14. **Ibqa' bilqieghda jew mimdud(a) għal 20 minuta** wara l-injezzjoni ta' Ceplene.
15. Armi s-siringa fil-kontenitur li ma jittaqqabx kif urewk.