

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass med 0,5 ml oppløsning inneholder 0,5 mg histamindihydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Klar, fargeløs vannholdig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ceplene vedlikeholdsbehandling er indisert for voksne pasienter med akutt myeloid leukemi (AML) i første remisjon som samtidig behandles med interleukin-2 (IL-2). Effekten av Ceplene er ikke godt nok dokumentert hos pasienter over 60 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ceplene vedlikeholdsbehandling bør administreres etter fullført konsolideringsterapi hos pasienter som samtidig behandles med IL-2 under overvåking av lege med erfaring fra behandling av akutt myeloid leukemi.

Dosering

Se doseringsinformasjonen nedenfor vedrørende dosering av Ceplene sammen med IL-2.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 administreres to ganger daglig som en subkutan injeksjon 1 til 3 minutter før administrering av Ceplene. Hver dose IL-2 er på 16 400 IE/kg (1 mikrog/kg).

Interleukin-2 (IL-2) er kommersielt tilgjengelig som rekombinant IL-2; aldesleukin. Dispenserings- og oppbevaringsbetingelser i pkt. 6.6 er spesifikke for aldesleukin.

Ceplene

0,5 mL oppløsning er tilstrekkelig til én enkelt dose (se pkt. 6.6).

Ceplene administreres 1 til 3 minutter etter hver IL-2-injeksjon. Hver Ceplene-dose på 0,5 ml injiseres sakte over 5 – 15 minutter.

Behandlingscykluser

Ceplene og IL-2 administreres i 10 behandlingssykluser: hver syklus består av en behandlingsperiode på 21 dager (3 uker) etterfulgt av en behandlingsfri periode på tre uker eller seks uker.

For syklus 1 – 3 består hver syklus av 3 ukers behandling etterfulgt av en behandlingsfri periode på 3 uker. For syklus 4 – 10 består hver syklus av 3 ukers behandling etterfulgt av en behandlingsfri periode på 6 uker.

Anbefalt doseregime vises i tabell 1 og 2.

Tabell 1: For behandlingssyklus 1 – 3 med Ceplene og IL-2

Ukenummer*			Behandling*
Syklus 1	Syklus 2	Syklus 3	
Uke 1 til 3 (dag 1 – 21)	Uke 7 til 9 (dag 1 – 21)	Uke 13 til 15 (dag 1 – 21)	IL-2 16 400 IE/kg etterfulgt av 0,5 ml Ceplene. To ganger daglig.
Uke 4 til 6	Uke 10 til 12	Uke 16 til 18	Behandlingsfri (3 uker)

* For informasjon om endring av dosen og doseregimet, se doseendringer.

Tabell 2: For behandlingssyklus 4 – 10 med Ceplene og IL-2 gjelder det samme som for tabell 1 ovenfor, med unntak av antall sykluser og varigheten på hvileperiodene.

Ukenummer*							Behandling*
Sykluser							
4	5	6	7	8	9	10	
Uke 19 til 21	Uke 28 til 30	Uke 37 til 39	Uke 46 til 48	Uke 55 til 57	Uke 64 til 66	Uke 73 til 75	IL-2 16 400 IE/kg etterfulgt av 0,5 ml Ceplene. To ganger daglig.
Uke 22 til 27	Uke 31 til 36	Uke 40 til 45	Uke 49 til 54	Uke 58 til 63	Uke 67 til 72	Uke 76 til 81	Behandlingsfri (6 uker)

* For informasjon om endring av dosen og doseregimet, se doseendringer.

Doseendringer

Pasientene bør overvåkes for forventede symptomatiske bivirkninger og laboratorieendringer forbundet med denne behandlingen. Dosene med Ceplene og IL-2 modifiseres hvis nødvendig basert på den enkelte pasientens toleranse for behandlingen. Det anbefales at doseendringer vurderes tidlig i behandlingen. Dosereduksjonene kan være midlertidige eller permanente.

Hvis Ceplene-relaterte toksisiteter oppstår (som hypotensjon eller hodepine), kan injeksjonstiden økes fra 5 minutter til maksimalt 15 minutter.

For pasienter som opplever toksisitetstilfeller i grad 1

Det anbefales ikke å endre dosen, bortsett fra ved nevrologisk toksisitet i grad 1 og generalisert toksisk dermatitt i grad 1. Det er angitt doseanbefalinger for disse toksisitetstilfellene i grad 1 i relevante avsnitt nedenfor:

For pasienter som opplever nevrologisk toksisitet i grad 1 – 4

- For toksisitet i grad 1 til 3 bør behandlingen seponeres til toksisitet i grad 0 er oppnådd. Behandlingen bør så gjenopptas med en dosereduksjon på 20 % for både Ceplene og IL-2.
- For toksisitet i grad 4 bør det vurderes å avslutte behandlingen.

For pasienter som opplever generalisert toksisk dermatitt i grad 1 – 4

- For toksisitet i grad 1 bør behandlingen utsettes i 48 timer eller til alle symptomene har forsvunnet. Behandlingen bør så gjenopptas med full Ceplene-dose, men med en reduksjon i IL-2-dosen på 20 %.
- For toksisitet i grad 2 bør IL-2-dosen reduseres med 50 % og kun økes til full dose hvis symptomene ikke oppstår igjen. Ceplene- og IL-2-dosene bør gis med 60 minutters mellomrom. Dette bør opprettholdes gjennom hele behandlingen.
- For toksisitet i grad 3 og 4 bør behandlingen seponeres og ikke gjenopptas før symptomene har gått helt tilbake. Behandlingen bør kun gjenopptas etter at risikoen/fordelene for pasienten er vurdert.

For pasienter som opplever toksisitet i grad 2 (inkludert hjertefunksjon, nyre, lever)

- behandlingen bør seponeres til symptomene har gått tilbake til grad 1.
- injeksjonstiden for Ceplene-dosen bør utvides opp til maksimalt 15 minutter.
- ved hjerte-, lever- eller nyretoksisitet bør dosen reduseres med 20 % for både Ceplene og IL-2.

For pasienter som opplever toksisitet i grad 3 og 4 (inkludert hypotensjon, arytmie)

- behandlingen bør seponeres til symptomene har gått helt tilbake. En største forsinkelse på én behandlingssyklus kan vurderes for at tilfeller i grad 3 og 4 skal gå tilbake.

Ved vedvarende hypotensjon, hodepine, arytmie, hjerte-, lever- og nyretoksisitet

- injeksjonstiden for Ceplene-dosen bør utvides opp til maksimalt 15 minutter.
- dosemengden for både Ceplene og IL-2 bør reduseres med 20 %.

Feber

- Behandlingen med IL-2 kan seponeres i 24 timer og startes igjen med en dosereduksjon på 20 %.

Unormale antall hvite blodlegemer

- IL-2-dosen kan reduseres med 20 % for resten av behandlingssyklusene. Hvis unormale antall hvite blodlegemer gjenoppstår under neste syklus, anbefales en permanent IL-2-reduksjon.

Lokalisert toksisk dermatitt

- behandlingen bør seponeres til symptomene har gått tilbake. Behandlingen kan gjenopptas ved å administrere Ceplene i full dose og IL-2 med en reduksjon på 50 %.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Effekt av Ceplene hos pasienter eldre enn 60 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan være mer sensitive for den blodtrykkssenkende effekten av Ceplene. Selv om graden av nyrefunksjonsnedsettelsen ikke har noen påviselig effekt på farmakokinetikken til Ceplene, bør forsiktighet utvises ved administrering av Ceplene til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er imidlertid vanligvis ikke nødvendig å redusere Ceplene-dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ceplene bør brukes med forsiktighet til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ceplenenivået i plasma er høyere hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, og disse pasientgruppene opplever ofte mer takykardi og lavere blodtrykk etter Ceplene-dosering enn pasienter med normal eller mildt nedsatt leverfunksjon. Legemiddelevelnivået i plasma er imidlertid ikke prediktiv for bivirkninger, og bivirkningene har ikke nær sammenheng med legemiddeleksponeringen. Dosereduksjon av Ceplene er vanligvis ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men forsiktighet bør utvises hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ceplene hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ceplene er kun til subkutan bruk.

1 til 3 minutter etter at den subkutane injeksjonen av IL-2 er fullført, bør Ceplene administreres ved langsom subkutan injeksjon med en hastighet som ikke overskrider 0,1 ml (0,1 mg histamindihydroklorid) per minutt. Vanlig injeksjonstid for en dose på 0,5 ml Ceplene er 5 minutter. For å redusere de potensielle bivirkningene kan injeksjonstiden forlenges til maksimalt 15 minutter, se nedenfor. Ceplene kan administreres via ambulerende infusjon med sprøytepumpe eller via kontrollert manuell subkutan injeksjon ved bruk av sprøyte med tidsinnstilling.

Den første Ceplene- og IL-2-dosen på første dag i første syklus av behandlingen bør administreres på klinikken under direkte overvåking av en lege. Pasientovervåking på dag 1 skal omfatte vitale tegn, inkludert puls, blodtrykk og respirasjonsfrekvens. Hvis pasienten opplever en signifikant endring i vitale tegn, bør legen evaluere pasientens status og fortsette å overvåke vitale tegn. Disse pasientene bør overvåkes under påfølgende behandlinger.

Påfølgende injeksjoner med Ceplene kan administreres hjemme av pasienter som viser god forståelse for de nødvendige forholdsreglene, og som har påvist tilstrekkelige injeksjonsferdigheter. Injeksjonene bør fortrinnsvis administreres under overvåking av et voksent familiemedlem, venn eller annen omsorgsyter som kan reagere på egnet måte hvis det skulle oppstå tegn eller symptomer på hypotensjon.

Foretrukne injeksjonsområder er lår og abdomen. Ceplene må ikke injiseres i samme anatomiske område som IL-2.

De to daglige dosene av IL-2 og Ceplene må gis med et mellomrom på minst 6 timer. Pasientene bør hvile i 20 minutter etter injeksjon av Ceplene.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av interleukin-2 (aldesleukin) før administrering, se preparatomtalen for IL-2.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.

6.1.

- Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon, f.eks. NYHA-klasse III/IV.
- Pasienter som får systemisk steroidterapi, klonidin og H₂-blokkere.
- Pasienter som har fått allogen stamcelletransplantasjon.
- Pasienter som er gravide.
- Pasienter som ammer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ceplene bør administreres 1 til 3 minutter etter IL-2-injeksjonen, ikke samtidig.

Rask subkutan injeksjon eller injeksjon i et vaskulært rom kan føre til alvorlig hypotensjon, takykardi eller synkope.

Behandling med Ceplene sammen med IL-2 bør brukes med forsiktighet til pasienter med dårlig kompensert hjertefunksjon. Pasienter med hjertesykdom må vurderes for ventrikkel-ejeksjonsfraksjon og veggfunksjon med ekkokardiografi eller nukleærmedisinsk stresstest, og så behandles med forsiktighet.

Pasientene bør overvåkes under behandlingen for mulige kliniske komplikasjoner på grunn av hypotensjon eller hypovolemi. Ceplene bør administreres på klinikken under overvåking av lege på første dag av den første behandlingssyklusen. Pasientovervåking på dag 1 skal omfatte vitale tegn, inkludert puls, blodtrykk og respirasjonsfrekvens.

Pasientovervåkingen under påfølgende behandlingsdager eller -sykluser bør utføres så lenge pasienten fortsetter å oppleve signifikante endringer i vitale tegn under administrasjon av Ceplene. Hvis signifikant hypotensjon eller relaterte symptomer observeres ved påfølgende behandlingssykluser, bør dosen reduseres og, om nødvendig, administreres på sykehus til responsen på behandlingen tillater administrasjon hjemme.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med noe av følgende: symptomatisk perifer arteriell sykdom, tidligere eller nåværende peptiske eller øsofageale sår med blødningsanamnese, klinisk signifikant nyresykdom og slag i løpet av de siste 12 månedene. Der det er hensiktsmessig bør det vurderes å gi samtidig behandling med en protonpumpehemmer.

Pasienter med klinisk signifikant infeksjon som krever bruk av antibiotika, antifungale legemidler eller antivirale legemidler, eller som har fullført tidligere anti-infeksiøs terapi i løpet av de siste 14 dagene før behandlingen starter, bør behandles med forsiktighet, med mindre bruk av antibiotika og antivirale legemidler ble brukt profylaktisk.

Pasienter med tidligere autoimmun sykdom (inkludert systemisk lupus erytematosus, inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis og revmatoid artritt) bør behandles med forsiktighet.

Det anbefales å overvåke laboratorieprøveresultater, inkludert standard hematologiske prøver og blodkjemiprøver.

Pasienter som får følgende legemidler bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.5):

- Betablokkere eller andre antihypertensiva.
- H₁-blokkere og nevroleptika (antipsykotika) med H₁-reseptorblokkerende egenskaper.
- Trisykliske antidepressiva som kan ha H₁- og H₂-reseptorblokkerende egenskaper.
- Monoaminoksidasehemmere og legemidler mot malaria og trypanosoma.
- Nevromuskulærblokkere, narkotiske analgetika og forskjellige kontrastmidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Selv om doseringen er forskjellig når Ceplene brukes sammen med IL-2 bør leger også se preparatomtalen (SmPC) for IL-2, og ta hensyn til respektive legemiddelinteraksjoner.

H₂-reseptorantagonister med imidazol-strukturer som ligner histamin, f.eks. cimetidin, systemiske steroider og klonidin, må ikke brukes under behandling med Ceplene (se pkt. 4.3).

Betablokkere og andre antihypertensiva bør brukes med forsiktighet under behandling med Ceplene. Samtidig bruk av legemidler med kardiotoxiskitet eller blodtrykkssenkende effekter kan øke toksisiteten til Ceplene.

H₁-reseptorblokkerende antihistaminer eller nevroleptika (antipsykotika) med H₁-reseptorblokkerende egenskaper, som kan redusere effekten av Ceplene, bør unngås.

Trisykliske antidepressiva kan ha H₁-og H₂-blokkerende egenskaper, og bør unngås.

Monoaminoksidasehemmere, virkestoffer med effekt mot malaria og trypanosoma-slektet kan endre metabolismen til Ceplene, og bør unngås (se pkt. 4.4).

Legemidler som blokkerer nevro-muskulaturen, narkotiske analgetika og forskjellige kontrastmidler kan fremme frigjøring av endogent histamin. Derfor bør tilleggseffekten av Ceplenebehandling vurderes hos pasienter som gjennomgår diagnostiske eller kirurgiske inngrep før inngrepet (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og seksuelt aktive menn må bruke sikker prevensjon under behandling med Ceplene og IL-2.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Ceplene hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksiskitet, men bare ved maternotoksiske doser, og viste ingen direkte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).
Ceplene sammen med IL-2 skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om histamin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av histamin i melk hos dyr, men ved maternotoksiske doser hos rotter viste avkommet lett toksiskitet under tidlig laktasjon (se pkt. 5.3).
Ceplene sammen med IL-2 skal ikke brukes under amming.

For informasjon om graviditet og amming ved bruk av IL-2, se preparatomtalen for IL-2.

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig om Ceplenes effekter på fertilitet. Dyrestudier viste ingen bivirkninger på fertiliteten, bortsett fra en lett reduksjon i implantasjoner og levedyktige fostre (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ceplene har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ceplene kan forårsake hypotensjon, og kan føre til svimmelhet, ørhet og uklart syn. Pasienter bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner i minst 1 time etter at de har fått Ceplene.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det ble rapportert om bivirkninger som var relatert til IL-2- og Ceplene-behandlingen hos nesten alle pasientene i studier av AML.

De hyppigst forekommende bivirkningene, som ble rapportert for 30 % eller mer av pasientene som fikk IL-2 og Ceplene (oppført i synkende frekvensrekkefølge) var: rødme, hodepine, fatigue, granulom på injeksjonsstedet, pyreksi og erytem på injeksjonsstedet.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som ble vurdert relatert til behandling med lav dose av IL-2 og Ceplene ved AML-studier (n = 280 for IL-2- og Ceplene-behandlingsgrenen), er oppført etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	øvre luftveisinfeksjoner	Svært vanlige
	pneumoni	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	eosinofili, trombocytopeni	Svært vanlige
	leukopeni, nøytrofopeni	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi	Vanlige
Psykiatriske lidelser	søvnløshet	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet, dysgeusi	Svært vanlige
Hjertesykdommer	takykardi	Svært vanlige
	palpitasjoner	Vanlige
Karsykdommer	rødme, hypotensjon	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hoste, dyspné	Svært vanlige
	tett nese	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, dyspepsi, diaré	Svært vanlige
	oppkast, smerter i mageregion (øvre), munntørhet, gastritt, abdominal oppblåsthet	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	utslett	Svært vanlige
	erytem,	Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	økt svetting, nattesvette, pruritus	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, myalgi	Svært vanlige
	smarter i ekstremitetene, ryggsmerter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	granulom på injeksjonsstedet, tretthet, pyreksi, erytem på injeksjonsstedet, hetetokter, reaksjoner på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, influensalignende sykdom, rigor, inflammasjon på injeksjonsstedet, smarter på injeksjonsstedet	Svært vanlige
	urtikaria på injeksjonsstedet, bloduttredelser på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, svekkelse, brystsmerter	Vanlige

Andre onkologistudier (fremskredne tumorer)

Ceplene og lavdose IL-2 er undersøkt ved andre kliniske studier med andre doser (1 mg histamindihydroklorid to ganger daglig) og med et annet doseregime med lavdose IL-2 og interferon-alfa. Følgende bivirkninger som ikke er oppført ovenfor, ble i det minste muligens relatert til studiemedisinen:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	anemi	Vanlige
Endokrine sykdommer	hypotyroidisme	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	reduert appetitt	Svært vanlige
	dehydrering	Vanlige
Psykiatriske lidelser	angst	Svært vanlige
	depresjon	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	parestesi	Vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	vertigo	Vanlige
Karsykdommer	hetetokter	Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	tungpustethet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, abdominal distensjon, stomatitt	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	tørr hud	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	malaise, perifert ødem	Svært vanlige
	fibrose på injeksjonsstedet, smerte	Vanlige
Undersøkelser	vektreduksjon	Svært vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Administrasjon av Ceplene eller IL-2 ved rask infusjon eller inn i vaskulære rom, ved høyere doser enn de anbefalte, kan øke bivirkningene forbundet med Ceplene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulanter, andre immunstimulanter. ATC kode: L03AX14.

Virkningsmekanisme

Ceplene/IL-2 er en immunterapi som skal fremme immunmediert destruksjon av resterende myeloide leukemiske celler og dermed forebygge tilbakefall av leukemi. Rollen til Ceplene er å beskytte lymfocytene, særlig NK-celler og T-celler, som er ansvarlige for den immunmedierte destruksjonen av resterende leukemiceller. Rollen til IL-2 er å fremme funksjonene til NK-celle og T-celle ved å aktivere de antileukemiske egenskapene til disse cellene og utvide disse cellepopulasjonene ved å fremme cellesyklusproliferasjon.

Farmakodynamiske effekter

Mekanismen Ceplene bruker for å forbedre den antileukemiske funksjonen til lymfocytene ved AML, er ikke fullstendig klarlagt. Det antas å være ved hemming av reaktive oksygenarter (ROS eller "oksygenfrie radikaler"), som syntetiseres av monocytter/makrofager og granulocytter. ROS er påvist å begrense de antileukemiske effektene til lymfocytaktivatorer som IL-2 ved å utløse dysfunksjon og død ved apoptose hos NK-celler og T-celler. Ceplene hemmer NADPH-oksidasen, som fremmer dannelse og frigivning av ROS fra fagocytter. Når oksidasefunksjonen hemmes og ROS-produksjonen reduseres, beskytter Ceplene IL-2-aktiverte NK-celler og T-celler fra oksygenfri, radikalfremmet

hemming og apoptose. Samtidig administrasjon av Ceplene og IL-2 skal derfor optimalisere de antileukemiske funksjonene til NK-celler og T-celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført 2 kliniske studier for å evaluere bruken av Ceplene ved vedlikehold av remisjon hos voksne AML-pasienter. Studie AML-1 var en forundersøkelse som omfattet 39 AML-pasienter i remisjon for å bestemme dosen og gjennomførbarheten for Ceplene administrert sammen med IL-2. Resultatene av denne prøvestudien ble brukt til å utforme og iverksette et flernasjonalt fase-3-forsøk. Det randomiserte forsøket i fase 3 (0201) sammenlignet Ceplene + IL-2-behandling med ingen behandling hos 261 pasienter ved første remisjon (CR1), og hos ytterligere 59 pasienter ved påfølgende remisjon etter tilbakefall (CR> 1). For CR1-pasientene økte gjennomsnittlig varighet på den leukemifrie overlevelsen fra 291 dager (9,7 måneder) til 450 dager (15 måneder) etter Ceplene/IL-2 kontra ingen vedlikeholdsbehandling (Intention to Treat (ITT) $p = 0,01$; $n = 261$). Antallet CR1-pasienter som fortsatt var leukemifrie etter 3 år, var 40 % etter Ceplene + IL-2-behandling kontra 26 % av pasientene som ikke fikk denne behandlingen ($p = 0,01$).

Pediatrik populasjon

Ceplene er indisert for bruk hos voksne. Det finnes ingen tilgjengelige data på farmakodynamiske egenskaper hos barn under 18 år.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Histamin absorberes raskt etter subkutan injeksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås omtrent 10 minutter etter avsluttet subkutan infusjon. Histaminkonsentrasjonene og PK (farmakokinetikken) var svært varierende på tvers av studiene samt innenfor de normale gruppene av frivillige og pasienter.

Distribusjon

Pasientene viste en høyere grad av variasjon med tanke på systemisk eksponering sammenlignet med friske forsøkspersoner. Den totale systemiske eksponeringen for Ceplene var større hos pasienter versus friske personer. Men, denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Det er ikke kjent om histamin krysser placenten.

Biotransformasjon/eliminering

Histamin elimineres gjennom metabolisme i nyrer, lever og annet vev. Hovedenzymene som er involvert i metabolismen av histamin, er HNMT (histamin-N-metyltransferase) og DAO (diaminoksidase). Metabolittene utskilles hovedsakelig i urinen. Gjennomsnittlig halveringstid var 0,75 til 1,5 timer hos pasientene.

Det er ingen signifikante effekter av alder eller vekt på de farmakokinetiske egenskapene til histamin. Clearance for Ceplene er nesten to ganger så høy hos kvinner, noe som fører til en betydelig lavere systemisk eksponering enn hos menn.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken (PK) til histamin er tilsvarende hos friske frivillige med normal nyrefunksjon som hos frivillige med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble det systoliske og diastoliske blodtrykket redusert ved plasmahistaminkonsentrasjoner som ikke forårsaket noen merkbare reduksjoner i blodtrykket hos andre personer. Derfor kan personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon være mer sensitive for de blodtrykksreduserende effektene av eksogent administrert histamin enn personer med normal nyrefunksjon eller personer med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Selv om graden av nedsatt nyrefunksjon har liten effekt på PK-disposisjonen for histamin, bør forsiktighet utvises ved administrasjon av histamin til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble utført en studie for å måle PK for histamin hos normale frivillige sammenlignet med pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i sikkerhetsparameterne eller i farmakodynamikken. Plasmahistaminkonsentrasjonene var svært varierende, og var betydelig høyere i pasientgruppen med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (gjennomsnittlig henholdsvis 10 og 5 ganger verdien for normale frivillige). Pasientene med alle grader av nedsatt leverfunksjon kan få takykardi eller hypotensjon i 30 – 60 minutter etter administrasjon av Ceplene + IL-2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, lokal toleranse og gentoksisitet. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Det er ikke utført karsinogenisitetstudier med Ceplene.

Histamindihydroklorid var ikke teratogent hos rotte eller kanin i doser som førte til flere hundre ganger større systemiske eksponeringer enn ved klinisk eksponering. Hos hunnrotter som ble dosert før paring til gestasjonsdag 7, ble det funnet et noe redusert antall implantasjoner og levedyktige fostre, men uten noen doserespons og innenfor området for historiske kontrolldata. I den peri-postnatale utviklingsstudien forårsaket høye doser med histamindihydroklorid maternal toksisitet, og avkommet viste toksisitet under laktasjon (færre levende avkom ved dag 21 sammenlignet med laktasjon ved dag 4), men ikke etter avsluttet avvenning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemiddelet ikke blandes med andre legemidler, fortynningsvæsker eller infusjonsvæsker.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml hetteglass av glass type I, med brombutylgummipropp og avrivbar aluminiumsforsigling, inneholdende 0,5 ml oppløsning (0,70 ml inkludert overfylling).

Hver eske inneholder 14 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ceplene

Hetteglassene inneholder 0,5 ml oppløsning (0,70 ml inkludert overfylling), slik at det skal være lett å trekke opp én enkelt dose på 0,5 ml.

Pasienter får polypropylensprøyter med hetter og instrueres om å trekke opp 0,5 ml oppløsning i sprøyten.

Oppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling og misfarging før bruk. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Fortynnet IL-2 (aldesleukin) dispensert i lukkede polypropylen tuberkulinsprøyter skal tilberedes av apoteket i kontrollerte aseptiske omgivelser og oppbevares i kjøleskap ved 2°C – 8°C.

For instruksjoner vedrørende **rekonstituering** og påfølgende fortynning av IL-2 (aldesleukin) til 200 mikrog/ml før administrering, se preparatomtalen for IL-2.

Instruksjoner for dispensering av IL-2 (aldesleukin)

IL-2 (aldesleukin) skal rekonstitueres, fortynnes og dispensereres i lukkede polypropylen tuberkulinsprøyter under aseptiske forhold i apoteket, basert på pasientens vekt (se tabell for aldesleukin nedenfor) ved anbefalte doser på 16 400 IE/kg (1 mikrog/kg). Pasienten kan få ferdig dispenserte, lukkede tuberkulinsprøyter for inntil 2 ukers hjemmebruk, med instruksjoner om at sprøytene må oppbevares kjølig ved 2 °C – 8 °C før bruk.

Studier har vist kjemisk stabilitet og sterilitet av fortynnet aldesleukin (dispensert i lukkede polypropylen tuberkulinsprøyter) i inntil 3 uker ved tilberedning i kontrollerte aseptiske omgivelser og oppbevart kjølig ved 2 °C – 8 °C.

OBS: Dispensering av aldesleukin skal foretas under kontrollerte aseptiske forhold.

Dispensering av fortynnet IL-2 (aldesleukin) til hver pasient

Fortynnet IL-2 (aldesleukin) trekkes aseptisk opp i sterile polypropylen tuberkulinsprøyter og lukkes for hver pasient ved doser på 1 mikrog/kg dose, med en minimum volum standarddose på 0,25 ml (50 mikrog) og en maksimum dose på 0,5 ml (100 mikrog). Doseringsvolum basert på vekt vises i Tabell 3 nedenfor. Denne tabellen viser også volumet som behøves hvis en reduksjon på 20 % av dosen forskrives.

Tabell 3: Administreringstabell for IL-2 (aldesleukin)

Pasientvekt (kg)	Standard dose (mikrog)	Injeksjons- volum* (ml)	Injeksjonsvolum ved 20 % dose- reduksjon (ml)**
≤ 50	50	0,25	0,20
> 50 til ≤ 60	60	0,30	0,25
> 60 til ≤ 70	70	0,35	0,30
> 70 til ≤ 80	80	0,40	0,30
> 80 til ≤ 90	90	0,45	0,35
> 90 til ≤ 100	100	0,50	0,40
> 100	100	0,50	0,40

*Injeksjonsvolum rundes opp til nærmeste 0,05 ml

** Injeksjonsvolum basert på 20 % reduksjon er rundet av, slik at egentlig dosereduksjon varierer fra 15 - 25 %

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07/10/2008

Dato for siste fornyelse: 26/07/2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europe.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sende inn årlige oppdateringer med hensyn på ny informasjon om sikkerhet og effekt for dette legemidlet hos pasienter med akutt myeloid leukemi (AML) i første remisjon som samtidig behandles med interleukin-2 (IL-2).	Årlig, samtidig med innsending av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
histamindihydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 0,5 ml oppløsning inneholder 0,5 mg histamindihydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid og/eller saltsyre til pH-justering.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
14 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun subkutan bruk.
Injiseres sakte over et tidsrom på 5 – 15 minutter.

Inspiser visuelt hvert hetteglass for partikler og misfarging før administrasjon.
Bruk bare klar og fargeløs oppløsning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIGFOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ceplene

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
histamindihydroklorid

Kun subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning

histamindihydroklorid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, sykepleier eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer eller sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ceplene er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ceplene
3. Hvordan du bruker Ceplene
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ceplene
6. Innhold i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ceplene er og hva det brukes mot

Ceplene tilhører en gruppe legemidler som kalles immunmodulerende midler. Disse legemidlene hjelper kroppens immunsystem å bekjempe sykdommer, som kreft, ved å forbedre immunsystemets naturlige rolle i bekjempelse av sykdommen. Virkestoffet i Ceplene er histamindihydroklorid. Det er identisk med et stoff som forekommer naturlig i kroppen. Det brukes sammen med lave doser av interleukin-2 (IL-2), et annet legemiddel som hjelper immunsystemet å bekjempe sykdommer som kreft.

Ceplene brukes hos voksne pasienter sammen med IL-2, til å behandle en bestemt type leukemi som kalles akutt myeloid leukemi (AML) som er en krefttype i de bloddannende cellene i benmargen. Det brukes til å opprettholde remisjonen (perioden da sykdommen er mindre alvorlig eller ikke påviselig). Ceplene vil, sammen med IL-2, hjelpe immunsystemet ditt til å angripe eventuelle gjenværende kreftceller etter tidligere kreftbehandling.

Under behandlingen vil du alltid bruke både IL-2 OG Ceplene. Snakk med legen din hvis du har spørsmål om Ceplene eller IL-2.

2. Hva du må vite før du bruker Ceplene

Bruk ikke Ceplene

- Dersom du er allergisk (overfølsom) overfor histamin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- Dersom du har alvorlige hjerte problemer
- Dersom du bruker noen av disse legemidlene:
 - Steroider - som prednison og deksametason. De brukes til å hemme aktivitet i immunsystemet (immunundertrykkende) og for å redusere inflammasjon
 - Klonidin – et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
 - H₂-blokkere, som cimetidin, ranitidin, famotidin eller nizatidin, som brukes til å behandle magesår, fordøyelsesproblemer (dyspepsi) eller halsbrann
- Dersom du har fått stamcelletransplantasjon (en type benmargstransplantasjon) fra en donor
- Dersom du er gravid
- Dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Ceplene.

Ceplene og IL-2 skal ikke injiseres samtidig. IL-2 må injiseres først. Ceplene må injiseres 1 til 3 minutter senere.

Ceplene må injiseres sakte i vevet like under huden (subkutant), over en periode på omtrent 5 til 15 minutter. Rask injeksjon kan føre til et fall i blodtrykket og få deg til å føle deg svak eller til og med besvime.

Du begynner behandlingen med Ceplene på klinikk/sykehus under tilsyn av lege. Du må overvåkes for at det skal være mulig å kontrollere hvordan du reagerer på behandlingen. Legen din kontrollerer blodtrykk, puls og lungefunksjon. Legen vil også ta noen blodprøver under behandlingen.

Hvis du har hatt noen av følgende lidelser, vil du bli overvåket på sykehus de neste behandlingsdagene eller ved neste behandlingssyklus:

- blødende magesår,
- slag,
- tilsmalning av arteriene (systemisk perifer arteriell sykdom),
- hjertesykdom (ved alvorlige hjerte problemer, se "Bruk ikke Ceplene" ovenfor)
- tidligere autoimmun sykdom (en sykdom der immunsystemet angriper kroppens egne celler eller vev, som systemisk lupus, revmatoid artritt, inflammatorisk tarmsykdom eller psoriasis).

Hvis du bruker andre legemidler som er nevnt under "Andre legemidler og Ceplene", eller hvis du skal gjennomgå en operasjon eller en spesiell røntgenundersøkelse som krever en injeksjon, må du rådføre deg med legen din.

Hvis du har en infeksjon, vil legen din overvåke deg nøye. Hvis du har hatt en infeksjon i løpet av de siste 14 dagene før behandlingsstart, som gjorde det nødvendig å bruke legemidler for å behandle infeksjon (antibiotika, legemidler mot sopp eller virus), vil legen din overvåke deg nøye.

Hvis du har nyreproblemer, må du rådføre deg med legen din før du bruker dette legemidlet. Det kan oppstå redusert blodtrykk.

Hvis du har leverproblemer, må du rådføre deg med legen din før du bruker dette legemidlet. Legen kan endre doseringen.

Barn og ungdom

Bruk av Ceplene anbefales ikke til barn og ungdom, da det ikke foreligger informasjon om bruk av dette legemidlet hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ceplene

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Hvis du bruker noen av legemidlene nedenfor, må du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Ceplene. Noen av dem må ikke tas under behandling med Ceplene, eller kan kreve spesielle forholdsregler:

- **Steroider** - som prednison og deksametason. De brukes til å hemme aktivitet i immunsystemet (immunundertrykkende) og redusere inflammasjon (se ”Bruk ikke Ceplene” ovenfor).
- **H₂-blokkere**, som cimetidin, ranitidin, famotidin eller nizatidin. De brukes til å behandle magesår, fordøyelsesproblemer (dyspepsi) eller halsbrann (se ”Bruk ikke Ceplene” ovenfor).
- **Antihistaminer**, som brukes til å behandle allergi.
- Visse **antipsykotika**, som klorpromazin, flupentiksol, toridazin, klozapin og risperidon. Disse legemidlene brukes til å behandle psykiske lidelser.
- **Trisykliske antidepressiva**, som amitryptilin, imipramin eller **monoaminoksidasehemmere**, som fenelzin, isokarboksazid, tranlycypromin eller moklobemid. Disse legemidlene brukes til å behandle depresjon.
- **Legemidler mot malaria eller som brukes til å behandle infeksjoner som forårsaker sovesyke.**
- **Betablokkere**, som propranolol, metoprolol, atenolol. De brukes til å behandle angina og problemer med hjerterytmen.
- Enhver behandling mot **høyt blodtrykk** (for eksempel tiaziddiuretika (bendrofluazid), ACE-hemmere (captopril), kalsiumantagonister (nifedipin) og alfablokkere (prazosin)).

Hvis du skal gjennomgå en **operasjon** eller en spesiell **røntgenundersøkelse** som krever en injeksjon, må du først forsikre deg om at legen vet at du bruker Ceplene. Visse legemidler som brukes under operasjoner (for eksempel legemidler som blokkerer nevromuskulaturen og narkotiske smertelindrende legemidler) eller fargestoffer som brukes ved visse røntgenundersøkelser, kan påvirke dette legemidlet.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det finnes ingen informasjon om bruk av Ceplene hos gravide kvinner. Derfor må Ceplene og IL-2 ikke brukes under graviditet.

For både menn og kvinner som bruker denne behandlingen, må en effektiv prevensjonsmetode brukes ettersom det er viktig å ikke bli gravid/ gjøre en kvinne gravid under behandling med Ceplene og IL-2.

Det er ikke kjent om Ceplene går over i morsmelk. Ceplene og IL-2 må derfor ikke brukes under amming.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør eller bruk maskiner i løpet av én time etter at du har fått en Ceplene-injeksjon, da det kan redusere blodtrykket ditt og forårsake svimmelhet, ørhet og uklart syn. Det kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Ceplene

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Denne behandlingen må forskrives og overvåkes av lege med kunnskaper om akutt myeloid leukemi.

Anbefalt dose

Fordi du skal bruke både IL-2 og Ceplene som kombinert behandling, får du informasjon om begge doseringer:

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 injiseres to ganger daglig som en subkutan injeksjon (i vevet rett under huden), 1 til 3 minutter før injeksjonen med Ceplene. Hver dose beregnes ut fra kroppsvekten. Legen din forteller deg hvor mye det er, og hvordan du skal injisere det.

Ceplene

Vanlig dose med Ceplene er 0,5 ml oppløsning to ganger daglig, gitt som en sakte, subkutan injeksjon (i vevet rett under huden).

Ceplene må injiseres 1 til 3 minutter etter IL-2.

De to legemidlene, IL-2 og Ceplene, injiseres begge to ganger daglig, med minst 6 timer mellom injeksjonene.

Behandlingsperioder og behandlingspauser

Behandlingen med IL-2 og Ceplene varer i 81 uker, og er syklisk.

- I de første 18 ukene: Du bruker IL-2 og Ceplene hver dag i 3 uker, etterfulgt av en pause på 3 uker (ingen behandling i det hele tatt).
- I de neste 63 ukene: Du bruker IL-2 og Ceplene hver dag i 3 uker, etterfulgt av en pause på 6 uker (ingen behandling i det hele tatt).

Injisere Ceplene selv

Legen din kan avgjøre at det vil være enklere for deg å injisere IL-2 og Ceplene selv.

Lege eller sykepleier viser deg hvordan du gjør dette. Ikke forsøk å injisere selv, med mindre du har fått opplæring av kvalifisert helsepersonale.

Det anbefales at du alltid har noen andre i nærheten når du injiserer dette legemidlet, f.eks. et voksent familiemedlem, en venn eller annen omsorgsnyter, som kan hjelpe deg hvis du føler deg ør eller besvimer.

Du finner flere instruksjoner om egeninjeksjon av dette legemidlet i punktet "INSTRUKSJONER FOR EGENINJEKSJON AV CEPLENE" i slutten av dette pakningsvedlegget.

Legen din informerer deg hvis det er aktuelt for deg å bruke en sprøytepumpe til å regulere

injeksjonen av Ceplene. Hvis du bruker en sprøytepumpe, må du følge instruksjonene fra pumpeprodusenten og ta hensyn til opplæringen du får fra lege eller sykepleier.

Dersom du tar for mye av Ceplene

Du må bruke dette legemidlet nøyaktig slik det er forskrevet til deg. Hvis du ved et uhell injiserer mer enn du skal, må du kontakte lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Ceplene

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med behandlingen som forskrevet. Hvis du har glemt å ta en dose, kontakt lege eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Ceplene

Hvis du ønsker å slutte å ta Ceplene bør du prøve å konsultere legen din på forhånd. Informer legen din umiddelbart hvis du har sluttet å ta Ceplene etter egen avgjørelse.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger som er observert når Ceplene brukes som beskrevet i dette pakningsvedlegget

Lavt blodtrykk (hypotensjon) kan oppstå i svært vanlige tilfeller og kan føre til svimmelhet og besvimelse. Hvis du oppdager et alvorlig blodtrykksfall etter bruk av Ceplene kontakt lege umiddelbart eller i det minste før administrering av ytterligere Ceplene injeksjoner.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Infeksjoner i øvre luftveier
- Økning i antallet av visse typer hvite blodlegemer (eosinofili) og nedgang i antallet trombocytter (trombocytopeni)
- Hodepine og svimmelhet
- Endret smaksoppfattelse (dysgeusi)
- Raske hjerteslag (takykardi)
- Rødme
- Hoste, pustebesvær (dyspné)
- Kvalme, fordøyelsesbesvær (dyspepsi) og diaré
- Utslett
- Ledd- og muskelsmerter (artralgia og myalgi)
- Betent, granulert hud på injeksjonsstedet, tretthet (fatigue), feber (pyreksi), rødme på injeksjonsstedet, følelse av å være varm, reaksjoner på injeksjonsstedet, kløe på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer, skjelvinger (frysninger), inflammasjon på injeksjonsstedet og smerter.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Reduksjon i antall hvite blodlegemer (leukopeni)
- Reduksjon i antall av en spesiell type hvite blodlegemer (nøytropeni)
- Lungebetennelse (pneumoni)
- Manglende appetitt (anoreksi)

- Søvnproblemer (søvnløshet)
- Følelse av egne hjerteslag (palpitasjoner)
- Tett nese
- Oppkast, smerter i øvre del av magen (abdominale smerter) og tørr munn
- Betennelse i magen (gastritt)
- Oppblåst mage (abdominal distensjon)
- Unormal rødhet i huden (erytem), økt svette (hyperhidrose), nattesvette og kløe (pruritus)
- Smerter i lemmene og ryggmerter
- Elveblest, bloduttredelser, utslett og hevelse på injeksjonsstedet, svekkelser (asteni) og brystmerter

Ytterligere bivirkninger som er observert når Ceplene brukes til andre typer behandling

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Tørr hud
- Angst
- Følelse av generelt ubehag eller uvelhet
- Væskeansamlinger i kroppen, særlig i bena (ødemer)
- Vekttap

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Svimmelhet (vertigo)
- Kroppen din produserer ikke nok av hormonet tyroksin (hypotyreoidisme)
- Redusert antall røde blodlegemer (anemi)
- Uttørking (dehydrering)
- Depresjon
- Kribling, prikking eller nummenhet i huden (parestesi)
- Hetetokter
- Tungpustethet
- Forstoppelse, oppblåst mage, inflammasjon i munnen
- Smerter og dannelse av ekstra vev i huden rundt injeksjonsstedet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ceplene

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Ceplene etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal ikke fryses.

Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen må være klar og fargeløs.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket

hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ceplene

- Virkestoff er histamindihydroklorid. Ett hetteglass inneholder 0,5 mg histamindihydroklorid i 0,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker og natriumklorid. Det kan også inneholde natriumhydroksid og/eller saltsyre til pH-justering.

Hvordan Ceplene ser ut og innholdet i pakningen

Ceplene er en klar, fargeløs væske. Den leveres i et hetteglass av glass med grå gummipropp og blå, avrivbar fiklesikker forsegling av aluminium.

Ceplene er tilgjengelig i pakninger på 14 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

INSTRUKSJONER FOR EGENINJEKSJON AV CEPLENE

Dette punktet inneholder informasjon om hvordan du injiserer Ceplene selv.

Generell informasjon om doser og hvordan du bruker Ceplene og IL-2, finner du i pkt. 3, ”Hvordan du bruker Ceplene”.

Les nøye gjennom disse instruksjonene. Det er viktig at du ikke prøver å injisere selv før du har fått

opplæring fra lege eller sykepleier. Hvis det er noe du er usikker på i forbindelse med injeksjonene, eller du har andre spørsmål, må du kontakte lege eller sykepleier.

Hvis du føler deg svak eller svimmel mens du injiserer eller etterpå, må du informere lege om dette før du injiserer neste dose. Legen kan ønske å forlenge injeksjonstiden eller endre dosen.

Du må injisere Ceplene og IL-2 to ganger om dagen ved subkutan injeksjon (injeksjon i vevet rett under huden) i henhold til retningslinjene du har fått av legen.

Injiser alltid IL-2 først. Ceplene må injiseres **1 til 3 minutter senere**.

Ceplene må ikke blandes med andre produkter, og må ikke fortynnes.

Legen din forklarer hvordan du klargjør og injiserer IL-2.

Det anbefales at du **alltid har noen andre i nærheten når du injiserer Ceplene**, f.eks. et voksent familiemedlem, en venn eller annen omsorgsytter, som kan hjelpe deg hvis du føler deg ør eller besvimer.

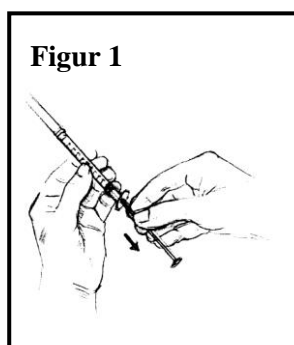
KLARGJØRING FOR INJEKSJON AV CEPLENE

Du trenger følgende når du skal klargjøre en dose med Ceplene:

- 1 hetteglass med Ceplene oppløsning (0,5 ml)
- 1 steril gradert sprøyte med nål
- 1 injeksjonstørk

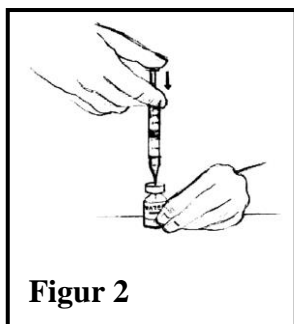
Metode

1. Ta 1 hetteglass ut av esken. Kontroller utløpsdatoen (EXP) på etiketten på hetteglasset.
2. Må ikke brukes hvis dagens dato er etter siste dato i angitt måned.
3. Vask hendene grundig med såpe og vann.
4. Dobbeltsjekk etiketten på hetteglasset, så du er sikker på at du bruker riktig medisin. Oppløsningen må være klar og fargeløs. Hvis ikke, bruker du et nytt hetteglass og informerer lege eller apotek.
5. Fjern plastlokket fra hetteglasset, slik at du får tilgang til proppen med innvendig gummiring.
6. Bruk et injeksjonstørk til å tørke av gummidelen på proppen. Ikke berør proppen med hendene.
7. Løft opp den sterile sprøyten. Legg merke til de nummererte merkene. Hvert merke (0,1, 0,2, 0,3 osv.) står for en tiendedel av en milliliter (0,1 ml). La beskyttelseshetten være på nålen, og trekk stempelet tilbake for å trekke luft inn i sprøyten til det nivået (antallet milliliter) som legen din har fortalt deg. **Se figur 1.**

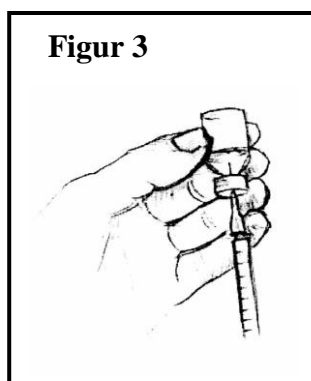


8. Trekk beskyttelseshetten rett av nålen. Sett hetteglasset på en flat overflate, stikk nålen rett gjennom gummiproppen og inn i hetteglasset.

9. Skyv sprøytstempelet ned for å injisere luft i hetteglasset. **Se figur 2.**



10. Hold i både hetteglasset og sprøyten, og snu hetteglasset opp-ned. Juster sprøyten slik at spissen av nålen kommer litt over gummiproppen, men fremdeles befinner seg i oppløsningen. **Se figur 3.**



11. Trekk stempelet sakte tilbake for å trekke oppløsningen inn i sprøyten. Fyll til det nivået (antallet milliliter) som legen din har fortalt deg. Hvis det er luftbobler i sprøyten, skyver du oppløsningen sakte tilbake i hetteglasset og trekker den opp på nytt.
12. Ta nålen ut av hetteglasset. Ikke legg ned sprøyten eller la nålen berøre noe.
13. Sett hetten på nålen igjen. Legg sprøyten på en ren, flat overflate.
14. Det kan være litt oppløsning igjen i hetteglasset. Dette skal returneres til apoteket for sikker destruksjon.
- MERK: Hetteglasset med Ceplene inneholder et overskudd for å forenkle uttak av én enkelt dose på 0,5 ml.
15. Dobbeltsjekk sprøyten for å passe på at du har trukket opp riktig mengde.
16. Ta sprøyten, og følg instruksjonene for injeksjon nedenfor.

INSTRUKSJONER FOR INJEKSJON

Vanligvis skal du injisere to doser på 0,5 ml på en dag, med mindre legen din har forskrevet en lavere dose.

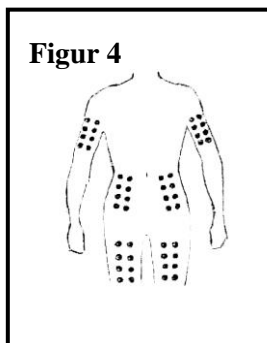
Du trenger følgende til injeksjonen:

- 1 klargjort sprøyte for IL-2-injeksjonen (se pakningsvedlegget for IL-2, og følg doseinstruksjonene fra legen).
- 1 klargjort sprøyte med Ceplene.
- Injeksjonstørk.
- En tidtaker eller klokke med sekundviser.

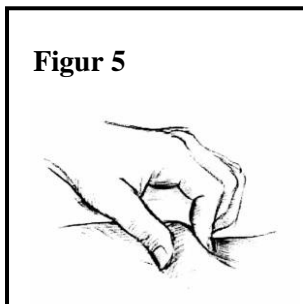
- En punksjonssikker beholder, slik at du kan kaste brukte sprøyter på en sikker måte.

Metode

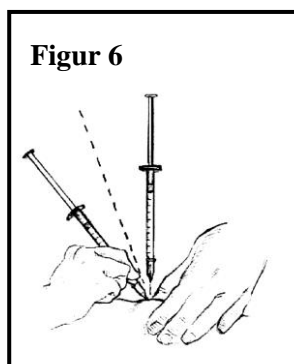
1. Finn et komfortabelt sted med god belysning, der du kan både sitte og legge deg ned. Legg de forhåndsklargjorte sprøytene med IL-2, Ceplene og et åpent injeksjonstørk på et sted der du får lett tak i dem. For din sikkerhets skyld er det svært viktig at du sitter et sted der du kan lene deg tilbake eller legge deg ned mens du tar injeksjonen.
2. Injiser IL-2 slik du har blitt forklart.
3. Vent i 1 til 3 minutter.
4. Finn ut hvor du vil injisere Ceplene. Du kan velge innsiden eller utsiden av lår, armer eller mage. **Ceplene og IL-2 må ikke injiseres i samme område.** Hvis du for eksempel injiserer IL-2 i venstre arm, kan du injisere Ceplene i venstre eller høyre lår, magen eller høyre arm. Veksle alltid mellom injeksjonsstedene. **Figur 4** viser mulige injeksjonssteder.



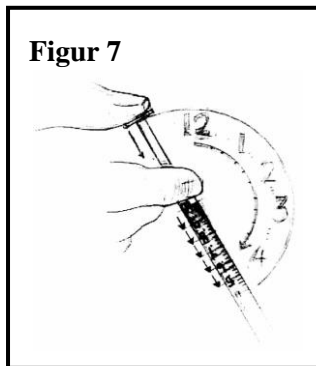
5. Pass på at hudområdet du har valgt, er synlig. Rengjør det med et injeksjonstørk. La området tørke i 10 sekunder.
6. Ta tak i en del av den rengjorte huden med tommel og pekefinger uten å klemme. **Se figur 5.**



7. Hold nålen enten vertikalt (90°) eller i en vinkel på 45° grader i forhold til huden, og stikk den inn under huden så langt den kommer i én rask bevegelse. Nålen må stikkes under huden, men ikke inn i en blodåre under huden. **Se figur 6.**



8. Trekk stempelet sakte tilbake. **Hvis det kommer frem blod, må du ikke injisere Ceplene. Da har nålen gått inn i en blodåre.** Trekk ut og kast sprøyten som forklart. Finn frem nye forbruksartikler og start prosessen på nytt, selv om det har gått 3 minutter etter injeksjonen av IL-2.
9. Legg merke til de nummererte merkene på hver sprøyte. Hvert merke (0,1, 0,2, 0,3 osv.) står for en tiendedel av en milliliter (0,1 ml).
10. Trykk sprøytestempelet ned, og injiser en tiendedel av en milliliter (0,1 ml) hvert minutt, eller saktere hvis legen din har informert deg om det. **Se figur 7.**



11. **Du må aldri injisere Ceplene raskere eller alt på én gang.**
12. Når sprøyten er tom, fjerner du nålen fra huden.
13. Utøv forsiktig trykk med injeksjonstørket over injeksjonsstedet uten å gni på det.
14. **Sitt eller ligg i 20 minutter** etter injeksjon av Ceplene.
15. Kast sprøyten i den punksjonssikre beholderen, som forklart.