

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Fiolka 0,5 ml roztworu zawiera 0,5 mg dichlorowodoru histaminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.  
Przejrzysty, bezbarwny roztwór wodny.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie podtrzymujące produktem Ceplene wskazane jest w skojarzeniu z interleukiną 2 (IL-2) u osób dorosłych, u których uzyskano pierwszą remisję w przebiegu ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML). Nie wykazano w pełni skuteczności leczenia produktem Ceplene u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie podtrzymujące produktem Ceplene należy zastosować po zakończeniu terapii konsolidacyjnej u pacjentów przyjmujących jednocześnie IL-2 pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

#### Dawkowanie

Instrukcja dawkowania produktu Ceplene w skojarzeniu z IL-2 podana jest w punkcie dotyczącym dawkowania.

#### Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 podaje się dwa razy na dobę w postaci iniekcji podskórnych 1 do 3 min. przed podaniem produktu Ceplene; każda dawka IL-2 wynosi 16 400 j.m./kg mc. (1 µg/kg mc.).

Interleukina-2 (IL-2) jest dostępna na rynku w postaci rekombinantu IL-2, aldesleukiny. Wskazówki wymienione w punkcie 6.6 dotyczące wydawania i przechowywania są właściwe dla aldesleukiny.

## Ceplene

0,5 ml roztworu wystarczy na podanie jednej dawki (patrz punkt 6.6).

Produkt Ceplene podaje się 1 do 3 min. po iniekcji IL-2. Ceplene w dawce wynoszącej 0,5 ml wstrzykuje się powoli - w czasie 5 do 15 min.

### *Cykle leczenia*

Ceplene i IL-2 podaje się w 10 cyklach leczenia: każdy cykl składa się z 21 dni leczenia (3 tygodnie), po których następuje trwający trzy lub sześć tygodni okres bez leków.

Cykle 1-3 składają się z 3 tygodni leczenia i następującego po nich 3-tygodniowego okresu bez leków.

Cykle 4-10 składają się z 3 tygodni leczenia i następującego po nich 6-tygodniowego okresu bez leków.

Zalecany schemat dawkowania podano w Tabeli 1 i 2.

**Tabela 1:** Cykle 1-3 leczenia skojarzonego produktem Ceplene i IL-2:

Numer tygodnia (t.)*			Leczenie*
Cykl 1	Cykl 2	Cykl 3	
<b>t.1 do t.3</b> (dzień 1-21)	<b>t.7 do t.9</b> (dzień 1-21)	<b>t.13 do t.15</b> (dzień 1-21)	IL-2 w dawce 16 400 j.m./kg mc., a następnie Ceplene w dawce 0,5 ml. Dwa razy na dobę.
<b>t.4 do t.6</b>	<b>t.10 do t.12</b>	<b>t.16 do t.18</b>	Bez leków (3 tygodnie)

\*patrz modyfikacja dawki zgodnie z warunkami modyfikacji dawki i schematu dawkowania

**Tabela 2:** Cykle 4-10 leczenia skojarzonego produktem Ceplene i IL-2 - takie same jak w Tabeli 1 powyżej, z wyjątkiem liczby cykli i czasu trwania okresów odpoczynku:

Numer tygodnia (t.)*							Leczenie*
Cykle							
4	5	6	7	8	9	10	
<b>t.19 do t.21</b>	<b>t.28 do t.30</b>	<b>t.37 do t.39</b>	<b>t.46 do t.48</b>	<b>t.55 do t.57</b>	<b>t.64 do t.66</b>	<b>t.73 do t.75</b>	IL-2 w dawce 16 400 j.m./kg mc., a następnie Ceplene w dawce 0,5 ml. Dwa razy na dobę
<b>t.22 do t.27</b>	<b>t.31 do t.36</b>	<b>t.40 do t.45</b>	<b>t.49 do t.54</b>	<b>t.58 do t.63</b>	<b>t.67 do t.72</b>	<b>t.76 do t.81</b>	Bez leków (6 tygodni)

\*patrz modyfikacja dawki zgodnie z warunkami modyfikacji dawki i schematu dawkowania

### Modyfikacja dawki

Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia spodziewanych objawowych działań niepożądanych oraz zmian wyników badań laboratoryjnych związanych z leczeniem. W razie potrzeby dawki produktu Ceplene i IL-2 należy modyfikować w zależności od tolerancji leczenia przez poszczególnych pacjentów. Zaleca się modyfikację dawek we wczesnej fazie leczenia. Dawkę można zmniejszyć tymczasowo lub na stałe.

W przypadku wystąpienia działań toksycznych Ceplene (takich jak niedociśnienie, ból głowy) można wydłużyć czas podawania iniekcji z 5 min. do maksymalnie 15 min.

### *Zatrucia stopnia 1*

Nie zaleca się zmiany dawki, z wyjątkiem zatruc układu nerwowego stopnia I oraz uogólnionego toksycznego zapalenia skóry stopnia I. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku stwierdzenia zatrucia stopnia I podano w odpowiednich punktach poniżej:

### *Zatrucia układu nerwowego stopnia 1-4*

- w przypadku zatruc stopnia 1-3 należy przerwać leczenie do czasu stwierdzenia stopnia 0 w skali ciężkości zatruc. Następnie należy wznowić leczenie, zmniejszając o 20% dawkę produktu Ceplene oraz IL-2.
- w przypadku zatruc stopnia 4 należy rozważyć całkowite przerwanie leczenia.

#### *Uogólnione toksyczne zapalenie skóry stopnia 1-4*

- w przypadku zatruc stopnia 1 należy przerwać leczenie na 48 godzin lub do czasu ustąpienia objawów. Następnie należy wznowić leczenie produktem Ceplene w pełnej dawce, ale dawkę IL-2 należy zmniejszyć o 20%.
- w przypadku zatruc stopnia 2 należy zmniejszyć dawkę IL-2 o 50%; dawkę można ponownie zwiększyć, jeśli nie stwierdzi się nawrotu objawów. Przez cały okres leczenia między podaniem dawki Ceplene a podaniem dawki IL-2 należy zachować odstęp 60 min.
- w przypadku zatruc stopnia 3 i 4 leczenie należy przerwać i nie wznowiać do czasu całkowitego ustąpienia objawów zatrucia. Leczenie można wznowić jedynie po rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka dla pacjenta.

#### *Zatrucia stopnia 2 (w tym układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby)*

- leczenie należy przerwać do czasu stwierdzenia złagodzenia objawów do stopnia 1 w skali ciężkości zatruc;
- można wydłużyć czas podawania produktu Ceplene w iniekcjach do maksymalnie 15 min.;
- w przypadku stwierdzenia działań toksycznych w obrębie układu sercowo-naczyniowego, wątroby lub nerek należy zmniejszyć o 20 % dawkę produktu Ceplene oraz IL-2.

#### *Zatrucia stopnia 3 i 4 (w tym niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca)*

- leczenie należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zatrucia. Można rozważyć zwłokę maksymalnie o 1cykl leczenia, tak aby ustąpiły objawy zatrucia stopnia 3 i 4.

#### *W przypadku uporczywego niedociśnienia, bólów głowy, zaburzeń rytmu serca, toksycznych działań w obrębie układu sercowo-naczyniowego, wątroby i nerek*

- można wydłużyć czas podawania produktu Ceplene w iniekcjach do maksymalnie 15 min.
- należy zmniejszyć o 20% dawkę produktu Ceplene oraz IL-2.

#### *Gorączka*

- należy odstawić IL-2 na 24 godziny, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 20%.

#### *Nieprawidłowa liczba krwinek białych (leukocytoza)*

- dawkę IL-2 można zmniejszyć o 20% w pozostałym okresie leczenia a w przypadku nawrotu leukocytozy w kolejnym cyklu leczenia zaleca się zmniejszenie dawki IL-2 na stałe.

#### *Umiejscowione toksyczne zapalenie skóry*

- leczenie należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zatrucia. Można wznowić leczenie, podając Ceplene w pełnej dawce i zmniejszając dawkę IL-2 o 50%.

#### *Szczególne populacje pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie wykazano w pełni skuteczności leczenia produktem Ceplene u pacjentów w wieku powyżej 60 lat.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą być bardziej wrażliwi na hipotensyjne działanie produktu Ceplene. Chociaż nie wykazano wpływu stopnia zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne produktu Ceplene, zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zazwyczaj jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu Ceplene.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Ceplene u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stężenie produktu Ceplene w osoczu jest większe u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i w tej grupie pacjentów można zauważyć zwiększoną skłonność do występowania tachykardii i nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu produktu Ceplene w porównaniu z pacjentami, u których czynność wątroby jest prawidłowa lub nieznacznie zaburzona. Stężenie leku w osoczu nie jest wskaźnikiem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i nie stwierdzono ścisłej zależności działań niepożądanych z narażeniem organizmu na lek. Zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu Ceplene u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak u tych pacjentów należy zachować ostrożność.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Ceplene u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Produkt Ceplene podaje się wyłącznie w iniekcjach podskórnych.

Po upływie 1 do 3 min. od podania podskórnie IL-2 należy wstrzyknąć powoli podskórnie produkt Ceplene, w szybkością nie większą niż 0,1 ml (0,1 mg dichlorowodoru histaminy) na minutę. Zazwyczaj dawkę wynoszącą 0,5 ml produktu Ceplene podaje się w ciągu 5 min. Aby ograniczyć możliwość wystąpienia działań niepożądanych, czas podawania leku można wydłużyć maksymalnie do 15 min. (patrz niżej). Produkt Ceplene można podawać ambulatoryjnie przy użyciu pompy wstrzykiwacza lub wykonując w sposób kontrolowany iniekcje podskórne przy użyciu strzykawki i minutnika.

Pierwszą dawkę produktu Ceplene oraz IL-2 w pierwszym dniu pierwszego cyklu leczenia należy podać w placówce opieki zdrowotnej pod nadzorem lekarza. W pierwszym dniu leczenia należy monitorować stan pacjenta z uwzględnieniem oceny parametrów życiowych, w tym tętna, ciśnienia krwi i częstości oddechów. W przypadku stwierdzenia istotnej zmiany parametrów życiowych lekarz powinien ocenić stan pacjenta i nadal monitorować parametry życiowe; należy obserwować tych pacjentów podczas kolejnych cykli leczenia.

Następne dawki produktu Ceplene pacjent może przyjmować samodzielnie w domu, jeśli dobrze zna niezbędne środki ostrożności i wykaże się umiejętnością wykonywania zastrzyków. Najlepiej jest, gdy zastrzyki wykonywane są pod nadzorem dorosłego członka rodziny, przyjaciela lub innego opiekuna, który może odpowiednio zareagować w przypadku wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów niedociśnienia.

Preferowane miejsca podania iniekcji to okolice uda i brzucha. Produktu Ceplene nie należy podawać w tej samej części ciała co IL-2.

W przypadku podawania produktu Ceplene i IL-2 dwa razy na dobę między dawkami, należy zachować odstęp minimum 6 godz. Po iniekcji Ceplene pacjent powinien odpoczywać przez 20 min.

Instrukcja rekonstytucji i rozcieńczenia Interleukiny-2 (aldesleukiny) przed podaniem, patrz dostępna w obrocie ChPL produktu IL-2.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością serca, np. stopnia III-IV wg NYHA (ang. New York Heart Association).
- Pacjenci poddawani ogólnoustrojowemu leczeniu steroidami, klonidyną oraz lekami z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub>.
- Pacjenci, u których wykonano alloprzeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.
- Stosowanie leku w ciąży.
- Stosowanie leku podczas karmienia piersią.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Ceplene należy podać 1 do 3 min. po iniekcji IL-2, a nie jednocześnie.

Szybkie podanie drogą podskórną lub wstrzyknięcie leku do naczynia może spowodować wystąpienie ciężkiego niedociśnienia, tachykardii lub omdlenie pacjenta.

Podczas leczenia skojarzonego produktem Ceplene i IL-2 należy zachować ostrożność u pacjentów ze słabo wyrównaną czynnością serca. U pacjentów z chorobami serca należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory oraz kureczliwość ścian serca w badaniu echokardiograficznym lub teście radioizotopowym techniką SPECT, a następnie zachować ostrożność w trakcie leczenia.

Podczas leczenia pacjentów należy obserwować w celu wystąpienia potencjalnych powikłań w wyniku niedociśnienia lub hipowolemii. Pierwszego dnia w pierwszym cyklu leczenia produkt Ceplene należy podać w placówce opieki zdrowotnej pod nadzorem lekarza. W pierwszym dniu leczenia należy monitorować stan pacjenta z uwzględnieniem oceny parametrów życiowych, w tym tętna, ciśnienia krwi i częstości oddechów.

Podczas kolejnych dni lub cykli leczenia obserwację pacjenta należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się istotne zmiany parametrów życiowych w trakcie podawania produktu Ceplene. Jeśli podczas kolejnych cykli leczenia obserwuje się istotne niedociśnienie lub objawy zbliżone, należy zmniejszyć dawkę i w razie potrzeby hospitalizować pacjenta do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie, umożliwiającej dalsze podawanie leku w domu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się: objawową chorobę tętnic obwodowych, owrzodzenie żołądka lub przełyku z krwawieniem w wywiadzie, istotną klinicznie chorobę nerek oraz udar mózgu w okresie minionych 12 miesięcy. W stosownych przypadkach należy rozważyć jednoczesne zastosowanie inhibitorów pompy protonowej.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z istotnym klinicznie zakażeniem wymagającym zastosowania antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych czy przeciwwirusowych lub pacjentów, którzy zakończyli leczenie zakażeń w okresie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia, chyba że antybiotyki i leki przeciwwirusowe stosowane były profilaktycznie.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę autoimmunologiczną (w tym toczeń układowy, chorobę zapalną jelit, łuszczycę i reumatoidalne zapalenie stawów).  
Zaleca się monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, z uwzględnieniem standardowych badań hematologicznych i biochemicznych.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących wymienione poniżej leki (patrz punkt 4.5):

- blokery receptorów beta-adrenergicznych (beta-adrenolityki) i inne leki przeciwnadciśnieniowe;
- antagoniści receptorów H<sub>1</sub> oraz neuroleptyki (leki przeciwpsychotyczne) posiadające właściwość blokowania receptorów H<sub>1</sub>;
- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne posiadające właściwość blokowania receptorów H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>;
- inhibitory monoaminooksydazy oraz leki przeciwmalaryczne i stosowane w zakażeniach wywoływanych przez świdrowce (trypanosomatozach);
- leki blokujące zakończenia nerwowo-mięśniowe, opioidowe leki przeciwbólowe i różne produkty kontrastowe.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Chociaż dawkowanie w przypadku stosowania produktu Ceplene w skojarzeniu z IL-2 jest inne, lekarze powinni zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla IL-2 i uwzględnić odpowiednie interakcje z innymi lekami.

Podczas leczenia produktem Ceplene nie należy podawać antagonistów receptora H<sub>2</sub>, posiadających w swej strukturze pierścień imidazolu zbliżony do histaminy, np. cymetydyny, steroidów ogólnoustrojowych i klonidyny (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania antagonistów receptorów beta-adrenergicznych i innych leków przeciwnadciśnieniowych podczas leczenia produktem Ceplene. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych działających kardiotoksycznie lub hipotensyjnie może przyczynić się do nasilenia działań toksycznych produktu Ceplene.

Należy unikać podawania leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H<sub>1</sub> czy neuroleptyków (leków przeciwpsychotycznych) posiadających właściwość blokowania receptora H<sub>1</sub>, które mogą spowodować zmniejszenie skuteczności produktu Ceplene.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą blokować receptory H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> i z tego względu należy unikać ich stosowania.

Należy unikać podawania inhibitorów monoaminooksydazy, leków przeciwmalarycznych i stosowanych w zakażeniach wywołanych przez świdrowce, ponieważ leki te mogą zmieniać metabolizm produktu Ceplene (patrz punkt 4.4).

Zauważono, że leki blokujące zakończenia nerwowo-mięśniowe, opioidowe leki przeciwbólowe i różne produkty kontrastowe mogą indukować uwalnianie endogennej histaminy; dlatego w przypadku pacjentów, u których planuje się procedury diagnostyczne lub chirurgiczne, należy wcześniej uwzględnić addycyjny wpływ produktu Ceplene (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę oraz mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia skojarzonego Ceplene i IL-2.

##### Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania Ceplene w czasie ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną, ale tylko w dawkach wywołujących działania toksyczne u matki; nie stwierdzono bezpośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród czy rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Ceplene w skojarzeniu z IL-2 w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy histamina wydzielana jest do pokarmu kobiecego. Nie przeprowadzono badań dotyczących wydzielania histaminy do mleka samic zwierząt laboratoryjnych, ale w przypadku podawania leku samicom szczurów w dawkach wywołujących działania toksyczne stwierdzono nieznaczny wpływ toksyczny na potomstwo tych zwierząt we wczesnej fazie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować produktu Ceplene w skojarzeniu z IL-2 podczas karmienia piersią.

Prosimy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania IL-2 podczas ciąży i karmienia piersią podanymi w ChPL IL-2.

##### Płodność

Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu produktu Ceplene na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano niepożądanego działania na płodność poza nieznacznym zmniejszeniem liczby implantowanych zarodków oraz płodów zdolnych do życia (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ceplene wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ceplene może powodować niedociśnienie, a w następstwie zawroty głowy, zamroczenie i niewyraźne widzenie. Po otrzymaniu dawki Ceplene nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, ani obsługiwać maszyn przez co najmniej godzinę.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Prawie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach dotyczących leczenia AML zgłaszali występowanie działań niepożądanych uznanych za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem IL-2 i Ceplene.



Do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych przez co najmniej 30% pacjentów przyjmujących IL-2 i Ceplene (wymienionych według częstości występowania - od największej do najmniejszej) należały: uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, bóle głowy, zmęczenie, powstanie ziarniniaka w miejscu wstrzyknięcia, gorączka i rumień w miejscu wstrzyknięcia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania działania niepożądane stwierdzone w badaniach dotyczących leczenia AML, uznane za przynajmniej prawdopodobnie związane z leczeniem IL-2 w małej dawce w skojarzeniu z Ceplene (n=280 w kierunku leczenia IL-2 i Ceplene). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia górnych dróg oddechowych	bardzo często
	zapalenie płuc	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	eozynofilia, trombocytopenia (małopłytkowość)	bardzo często
	leukopenia, neutropenia	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	często
Zaburzenia psychiczne	bezsensowność	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku	bardzo często
Zaburzenia serca	tachykardia	bardzo często
	kołatanie serca	często
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca z zaczerwienieniem skóry, niedociśnienie	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel, duszność	bardzo często
	przekrwienie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, niestrawność, biegunka	bardzo często
	wymioty, ból w nadbrzuszu, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcie brzucha	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często
	rumień, wzmożona potliwość, poty nocne, świąd	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni	bardzo często
	bóle kończyn, bóle kręgosłupa	często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ziarniniak w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, gorączka, rumień w miejscu wstrzyknięcia, uczucie gorąca, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, choroba grypopodobna, dreszcze, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia	bardzo często
	pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia, wylew podskórny w miejscu wstrzyknięcia, wysypka w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, ból w klatce piersiowej	często

#### Inne badania onkologiczne (nowotwory w zaawansowanym stadium rozwoju)

Przeprowadzono inne badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu Ceplene w różnych dawkach (1 mg dichlorowodoru histaminy dwa razy na dobę) z IL-2 IL w małej dawce, a także różnych schematów dawkowania IL-2 w małej dawce z interferonem alfa. Następujące działania niepożądane niewymienione powyżej, uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z badanym lekiem:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	często
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	bardzo często
	odwodnienie	często
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia lękowe	bardzo często
	depresja	często
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje	często
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	często
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	świszczący oddech	często
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, wzdęcia brzucha, zapalenie jamy ustnej	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	bardzo często

	zwłóknienie w miejscu wstrzyknięcia, ból	często
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała	bardzo często

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podanie produktu Ceplene lub IL-2 w szybkim wlewie lub do przestrzeni naczyniowej, w dawkach większych niż zalecane, może spowodować nasilenie działań niepożądanych związanych z produktem Ceplene.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, inne leki immunostymulujące. Kod ATC: L03AX14.

#### Mechanizm działania

Leczenie skojarzone produktem Ceplene i IL-2 to rodzaj immunoterapii mającej na celu zapobieganie nawrotowi białaczki szpikowej poprzez pobudzenie procesu niszczenia pozostałości komórek białczkowych, w którym pośredniczy układ odpornościowy. Produkt Ceplene ma za zadanie chronić limfocyty, a zwłaszcza komórki NK i limfocyty T odpowiedzialne za proces niszczenia pozostałości komórek białczkowych, w którym pośredniczy układ odpornościowy. Zadaniem IL-2 jest pobudzenie funkcji komórek NK oraz limfocytów T poprzez aktywację ich działania przeciwbiałczkowego oraz zwiększenie populacji tych komórek w wyniku indukcji cyklu komórkowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Nie ustalono w pełni mechanizmu, w jakim produkt Ceplene pobudza przeciwbiałczkowe działanie limfocytów w AML; uważa się, że lek hamuje aktywność wolnych rodników tlenowych (ROS) syntetyzowanych przez monocyty/makrofagi i granulocyty. Wiadomo, że ROS ograniczają przeciwbiałczkowe działanie aktywatorów limfocytów, takich jak IL-2, powodując dysfunkcję oraz śmierć komórek NK i limfocytów T w mechanizmie apoptozy. Ceplene hamuje aktywność oksydazy NADPH, która inicjuje wytwarzanie i uwalnianie ROS przez fagocyty. Poprzez hamowanie funkcji oksydazy oraz ograniczenie wytwarzania ROS Ceplene chroni aktywowane przez IL-2 komórki NK i limfocyty T przed apoptozą i dysfunkcją indukowaną przez wolne rodniki. Tak więc, jednoczesne podawanie Ceplene i IL-2 ma na celu optymalizację przeciwbiałczkowego działania komórek NK i limfocytów T.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa badania kliniczne oceniające zastosowanie produktu Ceplene w celu podtrzymania remisji u dorosłych pacjentów z AML. Badanie AML-1 miało charakter rozpoznawczy. Uczestniczyło w nim 39 pacjentów z AML w okresie remisji, u których ustalono dawkę oraz realną możliwość podawania produktu Ceplene w skojarzeniu z IL-2. Wyniki tego badania pilotażowego zostały wykorzystane do zaprojektowania i implementacji wielonarodowościowego badania fazy 3.

Badanie fazy 3 z randomizacją (021) dotyczyło porównania leczenia skojarzonego Ceplene+IL-2 z zaniechaniem leczenia u 261 pacjentów w okresie pierwszej remisji (CR1) oraz u dodatkowych 59 pacjentów w okresie kolejnej remisji po nawrocie choroby (CR>1). W przypadku pacjentów CR1 mediana czasu przeżycia bez białaczki zwiększyła się z 291 dni (9,7 miesięcy) do 450 dni (15 miesięcy) po leczeniu skojarzonym Ceplene/IL-2 w porównaniu z zaniechaniem leczenia podtrzymującego (Intention to Treat [ITT],  $p=0,01$ ,  $n=261$ ). Liczba pacjentów CR1, u których okres przeżycia bez białaczki utrzymywał się przez 3 lata, wyniosła 40% po leczeniu skojarzonym Ceplene/IL-2 w porównaniu z 26% pacjentów nieleczonych ( $p=0,01$ ).

### Dzieci i młodzież

Produkt Ceplene jest wskazany do stosowania u osób dorosłych. Nie są dostępne żadne dane dotyczące właściwości farmakodynamicznych u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Histamina wchłania się szybko po podaniu podskórnym. Maksymalna wartość stężenia leku w osoczu osiągnięta jest około 10 min. po zakończeniu iniekcji podskórnej. Stwierdzono znaczną zmienność stężeń histaminy i parametrów farmakokinetycznych (PK) w badaniach, a także u zdrowych ochotników i w grupach pacjentów.

### Dystrybucja

Wykazano większą zmienność ekspozycji ustrojowej na lek u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Całkowity poziom ekspozycji ustrojowej na produkt Ceplene był wyższy u osób chorych w porównaniu z osobami zdrowymi. Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna. Nie wiadomo, czy histamina przenika przez łożysko.

### Metabolizm/eliminacja

Histamina usuwana jest z organizmu w wyniku metabolizmu w nerkach, wątrobie i innych tkankach. Główne enzymy uczestniczące w metabolizmie histaminy to HNMT (N-metylotransferaza histaminy) oraz DAO (diaminooksydaza). Metabolity wydalane są głównie z moczem. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił u pacjentów od 0,75 do 1,5 godz.

Wiek czy masa ciała nie mają istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne histaminy. U kobiet klirens produktu Ceplene jest prawie dwa razy większy, co powoduje, że ekspozycja ustrojowa na lek jest u nich istotnie mniejsza niż u mężczyzn.

### Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka histaminy jest zbliżona u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością nerek oraz u ochotników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi przy stężeniu histaminy w osoczu nie powodującym znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego u innych osób. Z tego względu pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być bardziej podatni na działanie obniżające ciśnienie krwi histaminy egzogennej niż osoby z prawidłową czynnością nerek czy z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Mimo iż stopień zaburzenia czynności nerek ma niewielki wpływ na

farmakokinetykę histaminy, należy zachować ostrożność w przypadku podawania histaminy pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie mające na celu ocenę farmakokinetyki histaminy u zdrowych ochotników w porównaniu z pacjentami z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie różnic parametrów bezpieczeństwa czy farmakodynamicznych. Stężenie histaminy w osoczu cechowało się znaczną zmiennością i było istotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio mediana 10- i 5-krotnie większe niż u zdrowych ochotników). Przez 30-60 min. po podaniu Ceplene+IL-2 u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dowolnego stopnia można obserwować tachykardię lub niedociśnienie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, tolerancji miejscowej i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono badań dotyczących potencjału rakotwórczego (rakotwórczości) produktu Ceplene.

Nie stwierdzono u szczurów czy królików działań teratogennych dichlorowodoru histaminy podawanego w dawkach, przy których ekspozycja ustrojowa była kilkaset razy większa niż narażenie w warunkach klinicznych. U samic szczurów, którym lek podawano przed kopulacją i do 7. dnia ciąży, stwierdzono nieznaczne zmniejszenie liczby implantowanych zarodków oraz płodów zdolnych do życia, jednak nie obserwowano zależności od dawki, a parametry mieściły się w zakresie danych kontrolnych z przeszłości. W badaniu dotyczącym rozwoju w okresie okołoporodowym i poporodowym dichlorowodorek histaminy podawany w wysokich dawkach wywoływał działania toksyczne u matki, a u potomstwa obserwowano wpływ toksyczny w okresie laktacji (mniejsza liczba żywych osobników w miocie w dniu 21. w porównaniu z okresem laktacji w dniu 7.), ale nie po zakończeniu karmienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań zgodności farmaceutycznej nie należy mieszać produktu z innymi lekami, rozcieńczalnikami czy roztworami do infuzji.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 2 ml ze szkła typu I, zamknięte gumowym, bromobutylovym korkiem i aluminiowym kapturkiem typu „flip-off”, zawierające 0,5 ml roztworu (0,70 ml z nadmiarem).

W każdym tekturowym pudełku znajduje się 14 fiolek.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

### Ceplene

Fiolka zawiera 0,70 ml roztworu (w nadmiarze), co umożliwia podanie jednorazowej dawki wynoszącej 0,5 ml.

Pacjenci powinni otrzymać strzykawkę z polipropylenu zabezpieczoną kapturkiem ochronnym z zaleceniem pobierania 0,5 ml roztworu z fiołki.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### Interleukina-2 (IL-2, aldesleukina)

Rozcieńczona IL-2 przygotowana w zamkniętych polipropylenowych strzykawkach tuberkulinowych powinna być sporządzana w aptece w kontrolowanych warunkach aseptycznych i należy ją przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

Instrukcje dotyczące wstępnej **rekonstrukcji** i kolejnego rozcieńczenia do 200 µg/ml interleukiny-2 (aldesleukiny) przed podaniem, patrz dostępna w obrocie ChPL produktu IL-2.

### *Instrukcje dotyczące przygotowywania IL-2 (aldesleukiny)*

IL-2 (aldesleukinę) należy w warunkach aptecznych aseptycznie zrekonstruować, rozcieńczyć i wydawać w zamkniętych polipropylenowych strzykawkach tuberkulinowych, w zależności od masy ciała pacjenta (patrz tabela podawania aldesleukiny poniżej) w zalecanej dawce 16 400 j.m./kg mc. (1 µg/kg mc.). Pacjent może otrzymać zapas wcześniej napełnionych zamkniętych strzykawek tuberkulinowych wystarczający na 2 tygodnie podawania w warunkach domowych z informacją, że strzykawki do momentu podania należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

Badania wykazały stabilność chemiczną i sterylność rozcieńczonej aldesleukiny (przygotowanej w zamkniętych polipropylenowych strzykawkach tuberkulinowych) do 3 tygodni, jeśli przygotowywana jest w kontrolowanych warunkach aseptycznych i przechowywana w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

UWAGA: Przygotowywanie aldesleukiny musi przebiegać w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

### *Przygotowywanie rozcieńczonej IL-2 (aldesleukiny) dla pacjenta*

Rozcieńczoną IL-2 (aldesleukinę) pobiera się w warunkach aseptycznych do sterylnych polipropylenowych strzykawek tuberkulinowych z zatyczką, w dawce dla poszczególnych pacjentów 1 µg/kg, przy minimalnej standardowej objętości dawkowania 0,25 ml (50 µg) i maksymalnej dawce 0,5 ml (100 µg). Objętości dawkowania oparte na masie ciała pacjenta przedstawione są w Tabeli 3

poniżej. Tabela przedstawia także objętości wymagane w sytuacji, gdy przepisano dawkę zredukowaną o 20%.

**Tabela 3: Tabela podawania IL-2 (aldesleukiny)**

<b>Masa ciała pacjenta (kg)</b>	<b>Standardowe dawkowanie (µg)</b>	<b>Objętość roztworu do wstrzykiwań* (ml)</b>	<b>Objętość roztworu do wstrzykiwań dla dawki zredukowanej o 20% (ml)**</b>
<b>≤50</b>	<b>50</b>	<b>0,25</b>	<b>0,20</b>
<b>&gt;50 do ≤60</b>	<b>60</b>	<b>0,30</b>	<b>0,25</b>
<b>&gt;60 do ≤70</b>	<b>70</b>	<b>0,35</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;70 do ≤80</b>	<b>80</b>	<b>0,40</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;80 do ≤90</b>	<b>90</b>	<b>0,45</b>	<b>0,35</b>
<b>&gt;90 do ≤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>

\*Objętość roztworu do wstrzykiwań zaokrąglona do 0,05 ml

\*\*Objętości roztworu do wstrzykiwań dla dawek zredukowanych o 20% są zaokrąglone, dlatego rzeczywista redukcja dawki waha się w granicach 15-25%

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/477/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07/10/2008  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26/07/2018

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**



## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

### • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania dotyczące przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE oraz wszelkich późniejszych aktualizacjach publikowanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

## E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny przedłoży co roku aktualizacje wszelkich nowych	Raz do roku

informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których uzyskano pierwszą remisję w przebiegu ostrej białaczki szpikowej, leczonych w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).	jednocześnie z okresowymi raportami o bezpieczeństwie stosowania.
--	---

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Zewnętrzne tekturowe pudełko**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań  
dichlorowodorek histaminy

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Jedna fiolka (0,5 ml roztworu) zawiera 0,5 mg dichlorowodoru histaminy.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Chlorek sodu, woda do wstrzykiwań, wodorotlenek sodu i (lub) kwas solny do ustalenia pH.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań.  
14 fiolek

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie podskórne, wyłącznie.  
Wstrzykiwać powoli przez 5 do 15 min.  
Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki. Może być użyty wyłącznie roztwór przejrzysty i bezbarwny.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/08/477/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ceplene

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC: {numer}  
SN: {numer}  
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**Fiolka**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań o stężeniu 0,5 mg/0,5 ml  
dichlorowoderek histaminy  
Podanie podskórne, wyłącznie

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

0,5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Ceplene 0,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań dichlorowodorek histaminy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ceplene i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ceplene
3. Jak stosować lek Ceplene
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ceplene
6. Zawartość opakowania i inne informacje.

#### 1. Co to jest lek Ceplene i w jakim celu się go stosuje

Ceplene należy do grupy leków zwanych lekami immunomodulującymi. Leki te pomagają zwalczać takie choroby jak nowotwory dzięki wzmocnieniu naturalnych funkcji układu immunologicznego. Substancją czynną leku Ceplene jest dichlorowodorek histaminy identyczna, jak substancja występująca naturalnie w organizmie. Lek stosowany jest łącznie z interleukiną-2 (IL-2) w małej dawce. IL to również lek wspomagający układ immunologiczny w zwalczaniu takich chorób jak nowotwory.

Ceplene jest stosowany u osób dorosłych, jednocześnie z IL-2 w leczeniu pewnego rodzaju białaczki zwanej ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), czyli raka komórek układu krwiotwórczego umiejscowionych w szpiku kostnym. Lek stosowany jest w celu podtrzymania remisji (okres, w którym objawy choroby są niewykrywalne lub inne niż ciężkie). Ceplene w skojarzeniu z IL-2 pomaga układowi immunologicznemu niszczyć komórki rakowe pozostałe po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym.

W trakcie leczenia lek Ceplene zawsze będzie podawany z IL-2. W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących leku Ceplene czy IL-2 należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ceplene

### Kiedy nie stosować leku Ceplene

- jeśli pacjent ma uczulenie na histaminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta stwierdza się ciężkie choroby serca;
- jeśli pacjent przyjmuje leki wymienione poniżej:
  - steroidy takie, jak prednizon i deksametazon; Leki te hamują czynność układu immunologicznego (leki immunosupresyjne) i ograniczają stan zapalny.
  - klonidyna, lek obniżający ciśnienie krwi;
  - leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub>, takie jak cymetydyna, ranitydyna, famotydyna czy nizatydyna stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka, niestrawności czy zgagi;
- jeśli u pacjenta wykonano przeszczep komórek macierzystych (rodzaj przeszczepu szpiku kostnego) pobranych od innego dawcy;
- u kobiet w ciąży;
- u kobiet karmiących piersią.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ceplene należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy podawać leku Ceplene i IL-2 w tym samym czasie. Najpierw należy wykonać zastrzyk z IL-2. Ceplene należy podać 1 do 3 min. później.

Ceplene należy wstrzykiwać powoli w tkankę leżącą tuż pod skórą (podskórnie), w czasie około 5-15 min. Szybkie wstrzyknięcie leku może spowodować gwałtowne obniżenie ciśnienia krwi, zasłabnięcie lub nawet utratę przytomności.

Stosowanie leku Ceplene rozpoczyna się w placówce opieki zdrowotnej, pod nadzorem lekarza. Pacjent musi pozostać pod obserwacją w celu kontroli reakcji na leczenie. Lekarz skontroluje ciśnienie krwi, tętno i czynność układu oddechowego. Podczas leczenia konieczne będzie również wykonanie pewnych badań krwi.

Pacjenci, u których stwierdza się wymienione poniżej schorzenia, powinni być obserwowani w szpitalu przez kolejne dni lub podczas następujących cykli leczenia:

- krwawiący wrzód trawienny;
- udar mózgu;
- zwężenie naczyń tętniczych (choroba tętnic obwodowych);
- choroby serca (ciężkie choroby serca - patrz wyżej „Kiedy nie stosować leku Ceplene”);
- choroba autoimmunologiczna w wywiadzie (choroba, w której układ immunologiczny atakuje własne komórki lub tkanki organizmu, taka jak toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zapalna jelit czy łuszczyca).

Jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne leki wymienione w punkcie „Lek Ceplene a inne leki” lub jeśli planowana jest operacja lub specjalne badanie radiologiczne wymagające podania zastrzyku, należy zasięgnąć opinii lekarza prowadzącego.

Jeśli stwierdza się zakażenie, lekarz powinien prowadzić ścisłą obserwację stanu pacjenta. Pacjenci, u których w okresie 14 dni przed rozpoczęciem stosowania leku Ceplene stwierdzono zakażenie wymagające przyjmowania leków stosowanych w zakażeniach (antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych lub przeciwwirusowych), muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, przed zastosowaniem leku należy porozmawiać z lekarzem. Może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi.

Jeśli u pacjenta występują choroby wątroby, przed zastosowaniem leku należy porozmawiać z

lekarzem. Lekarz może zalecić zmianę dawki leku.

## **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Ceplene u dzieci i młodzieży ze względu na brak informacji dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej.

## **Lek Ceplene a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych wydawanych bez recepty.

Pacjenci przyjmujący którykolwiek z wymienionych niżej leków przed zastosowaniem Ceplene powinni poradzić się lekarza lub farmaceuty. Stosowanie niektórych z nich jest niewskazane w trakcie leczenia Ceplene lub może wymagać zachowania szczególnej ostrożności:

- **steroidy**, takie jak prednizon i deksametazon. Leki te hamują czynność układu immunologicznego (leki immunosupresyjne) i ograniczają stan zapalny (patrz wyżej „Kiedy nie stosować leku Ceplene”).
- **leki z grupy antagonistów receptora H<sub>2</sub>**, takie jak cymetydyna, ranitydyna, famotydyna czy nizatydyna. Są one stosowane w leczeniu choroby wrzodowej żołądka, niestrawności czy zgagi (patrz wyżej „Kiedy nie stosować leku Ceplene”).
- **leki przeciwhistaminowe** stosowane w leczeniu alergii;
- pewne **leki przeciwpsychotyczne**, takie jak chlorpromazyna, flupentiksol, tiorydazyna, klozapina i rysperydon. Leki te stosuje się w chorobach psychicznych.
- **trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**, takie jak amitryptylina, imipramina czy **inhibitory monoaminooksydazy**, takie jak fenelzyna, izokarboksazyd, tranilcypromina czy moklobemid. Leki te stosuje się w depresji.
- **leki przeciwmalaryczne lub stosowane w zakażeniu drobnoustrojami wywołującymi śpiączkę**;
- **antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (beta-adrenolityki)**, takie jak propranolol, metoprolol, atenolol. Są one stosowane w dławicy piersiowej i zaburzeniach rytmu serca;
- jakiegokolwiek leki **przeciwnadciśnieniowe** (na przykład tiazydowe leki moczopędne [bendrofluazyd], inhibitory ACE [kaptopryl], antagoniści wapnia [nifedypina] i antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych [prazosyna]).

Przed **operacją** lub wykonaniem specjalnych **badń radiologicznych** wymagających podania zastrzyku należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Ceplene. Niektóre leki stosowane w przypadku operacji (na przykład leki blokujące zakończenia nerwowo-mięśniowe i narkotyczne leki przeciwbólowe) lub środki kontrastowe stosowane w pewnych badaniach radiologicznych mogą zaburzać działanie Ceplene.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Nie ma informacji dotyczących stosowania Ceplene u kobiet w ciąży. Z tego względu nie należy podawać Ceplene i IL-2 kobietom w ciąży.

Zarówno kobiety, jak i mężczyźni leczeni Ceplene i IL-2 powinni stosować środki antykoncepcyjne, ponieważ poczęcie dziecka w trakcie leczenia jest niewskazane.

Nie wiadomo, czy lek Ceplene przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie należy podawać Ceplene i IL-2 w okresie karmienia piersią.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn w ciągu godziny od podaniu leku Ceplene, ponieważ lek może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, a w następstwie zawroty głowy, zamroczenie i niewyraźne widzenie. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **3. Jak stosować lek Ceplene**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie powinien zalecić i nadzorować lekarz posiadający wiedzę na temat ostrej białaczki szpikowej.

#### **Zalecana dawka**

Ponieważ stosowane będzie leczenie skojarzone Ceplene i IL-2, poniżej podano informacje dotyczące dawkowania obu leków:

#### Interleukina 2 (IL-2)

IL-2 podaje się w zastrzykach podskórnych (w tkankę leżącą tuż pod skórą) dwa razy na dobę 1 do 3 min. przed podaniem Ceplene. Dawkę wylicza się na podstawie masy ciała pacjenta. Lekarz ustali indywidualną dawkę dla każdego pacjenta i poinformuje, w jaki sposób należy wykonywać zastrzyki.

#### Ceplene

Zazwyczaj dawka Ceplene wynosi 0,5 ml roztworu podawane powoli dwa razy na dobę w zastrzykach podskórnych (w warstwę tkanki leżącą tuż pod skórą).

Ceplene należy podać 1 do 3 min. po zastrzyku IL-2.

Obydwa leki podaje się dwa razy na dobę, przy czym odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić minimum 6 godzin.

#### Okresy leczenia i przerwy w leczeniu:

Leczenie skojarzone Ceplene i IL-2 trwa 81 tygodni i jest stosowane cyklicznie.

- Pierwszych 18 tygodni leczenia: IL-2 i Ceplene podaje się codziennie przez 3 tygodnie, po czym następuje 3-tygodniowa przerwa (bez leków).
- Kolejnych 63 tygodni leczenia: IL-2 i Ceplene podaje się codziennie przez 3 tygodnie, po czym następuje 6-tygodniowa przerwa (bez leków).

#### Samodzielne wykonywanie zastrzyków Ceplene

Lekarz może stwierdzić, że samodzielne wykonywanie zastrzyków IL-2 i Ceplene będzie wygodniejsze dla pacjenta.

Lekarz lub pielęgniarka pokażą, w jaki sposób należy wykonywać zastrzyki. Pacjent nie powinien próbować samodzielnie wykonywać zastrzyków, o ile nie zostanie wcześniej przeszkolony przez wykwalifikowany personel medyczny.

Zaleca się, aby podczas wykonywania zastrzyków zawsze ktoś towarzyszył pacjentowi. Może to być na przykład dorosły członek rodziny, przyjaciel lub opiekun, który może udzielić pomocy w razie zasłabnięcia lub omdlenia.

Dodatkowe instrukcje dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków podano w punkcie „INSTRUKCJA SAMODZIELNEGO WYKONYWANIA ZASTRZYKÓW CEPLENE” na końcu ulotki.

Lekarz może zalecić stosowanie pompy wstrzykiwacza w celu kontrolowania procedury podawania leku. Pacjenci używający pompy wstrzykiwacza powinni zapoznać się z instrukcją przygotowaną przez producenta urządzenia i odbyć szkolenie prowadzone przez lekarza lub pielęgniarkę.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Ceplene**

Lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku niezamierzonego zastosowania większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie zastosowania leku Ceplene**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Leczenie należy kontynuować według zaleceń lekarza. W przypadku pominięcia jednej z dwóch dawek dobowych należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Przerwanie stosowania leku Ceplene**

Przed zaprzestaniem stosowania leku Ceplene należy spróbować skonsultować się z lekarzem. W przypadku przerwania stosowania leku Ceplene na podstawie samodzielnej decyzji należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania leku Ceplene zgodnie z opisem podanym w niniejszej ulotce:**

Niedociśnienie (obniżenie ciśnienia krwi) może występować bardzo często i może spowodować zamroczenie oraz omdlenie. W przypadku zauważenia znacznego spadku ciśnienia krwi po zastosowaniu leku Ceplene należy skontaktować się z lekarzem natychmiast lub przynajmniej przed podaniem kolejnych zastrzyków Ceplene.

### **Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)**

- zakażenia górnych dróg oddechowych
- zwiększenie liczby pewnego rodzaju białych krwinek (eozynofilia) i zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia)
- bóle głowy i zawroty głowy
- zmiana smaku (zaburzenie smaku)
- przyspieszenie akcji serca (tachykardia)
- uderzenia gorąca
- kaszel, problemy z oddychaniem (duszność)
- nudności, niestrawność i biegunka
- wysypka
- bóle stawów i mięśni
- stan zapalny skóry w postaci ziarniniaka w miejscu wstrzyknięcia leku, zmęczenie, gorączka,

zaczerrwienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie gorąca, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne, dreszcze, stan zapalny i ból w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek (leukopenia)
- zmniejszona liczba określonego typu białych krwinek (neutropenia)
- zapalenie płuc
- utrata apetytu (anoreksja)
- problemy ze snem (bezsenność)
- uczucie kołatania serca
- zatkanie nosa
- wymioty, bóle w nadbrzuszu (bóle brzucha) i suchość błony śluzowej jamy ustnej
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- nadmierna ilość gazów w brzuchu (rozdęcie brzucha)
- nieprawidłowe zaczerwienie skóry (rumień), wzmożona potliwość, poty nocne i świąd
- ból kończyn i pleców
- pokrzywka, wylewy podskórne, wysypka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie (astenia) i ból w klatce piersiowej

#### **Dodatkowe działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania leku Ceplene według innych schematów leczenia:**

#### **Bardzo częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- suchość skóry
- zaburzenia lękowe
- uczucie ogólnego dyskomfortu lub niepokoju
- nagromadzenie płynu w organizmie, zwłaszcza w okolicy nóg
- zmniejszenie masy ciała

#### **Częste działania niepożądane** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zawroty głowy (wrażenie wirowania otoczenia)
- niedoczynność tarczycy (zmniejszenie wytwarzania tyroksyny - hormonu tarczycy)
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- odwodnienie
- depresja
- uczucie mrowienia, pieczenia i kłucia skóry (parestezje)
- uderzenia gorąca
- świszczący oddech
- zaparcie, wzdęcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- ból i zgrubienie skóry wokół miejsca wstrzyknięcia

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać lek Ceplene**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie fiołki. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie zamrażać.

Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Ceplene**

- Substancją czynną leku jest dichlorowodorek histaminy. Jedna fiołka zawiera 0,5 mg dichlorowodoru histaminy w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: woda do wstrzykiwań i sodu chlorek; produkt może zawierać również sodu wodorotlenek i (lub) kwas solny do ustalenia pH.

### **Jak wygląda lek Ceplene i co zawiera opakowanie**

Ceplene ma postać przejrzystego, bezbarwnego roztworu. Lek dostępny jest w szklanych fiołkach zamkniętych szarym gumowym korkiem i zabezpieczonych niebieskim zrywanym aluminiowym kapturkiem typu „flip-off”.

Lek dostępny jest w opakowaniach zawierających 14 fiołek.

### **Podmiot odpowiedzialny**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

### **Wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

## **INSTRUKCJA SAMODZIELNEGO WYKONYWANIA ZASTRZYKÓW CEPLENE**

W tym punkcie podano informacje dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków leku Ceplene.

**Ogólne informacje na temat dawkowania i stosowania leku Ceplene oraz IL-2 znajdują się w punkcie 3 „Jak stosować lek Ceplene”.**

Należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję. Pacjent nie powinien próbować samodzielnie wykonywać zastrzyków, o ile nie zostanie wcześniej przeszkolony przez lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku braku pewności czy wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonywania zastrzyków prosimy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki z prośbą o pomoc.

W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub zasłabnięcia podczas wykonywania zastrzyku lub później przed podaniem następnej dawki należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić wydłużenie czasu podawania zastrzyku lub zmianę dawki leku.

Ceplene i IL-2 należy podawać dwa razy na dobę w zastrzykach podskórnych (w warstwę tkanki leżącą tuż pod skórą), zgodnie ze wskazówkami lekarza.

Zastrzyk IL-2 zawsze należy podawać jako pierwszy. Ceplene należy podać **1 do 3 min. później**.

Leku Ceplene nie należy mieszać z innymi produktami, ani rozcieńczać.

Lekarz wyjaśni, w jaki sposób należy przygotowywać i wstrzykiwać IL-2.

Zaleca się, aby **podczas wykonywania zastrzyków zawsze ktoś towarzyszył pacjentowi**. Może to być na przykład dorosły członek rodziny, przyjaciel lub opiekun, który może udzielić pomocy w razie zasłabnięcia lub omdlenia.

## **PRZYGOTOWANIE ZASTRZYKU CEPLENE DO PODANIA**

Do przygotowania zastrzyku konieczne są:

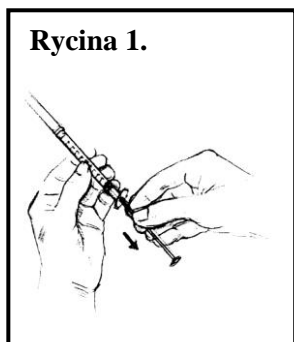
- 1 fiolka zawierająca roztwór Ceplene (0,5 ml)
- 1 sterylna strzykawka z podziałką i igłą
- 1 gazik nasączony alkoholem

### **Sposób przygotowania**

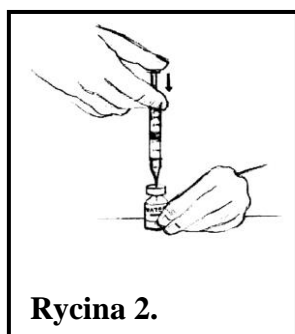
1. Należy wyjąć fiolkę z pudełka. Należy sprawdzić termin ważności podany na etykiecie fiolki.
2. Nie używać po upływie ostatniego dnia miesiąca wskazanego w terminie ważności.
3. Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
4. Należy dwukrotnie sprawdzić etykietę fiolki, aby upewnić się, że jest to właściwy lek. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Jeśli taki nie jest, należy użyć innej fiolki oraz powiadomić lekarza lub farmaceutę.
5. Należy zdjąć z fiolki plastikowy kapturek, odsłaniając korek i gumowe kółeczko w środku.



6. Gazikiem nasączonym alkoholem należy przetrzeć gumową część korka. Nie wolno dotykać korka rękami.
7. Należy wyjąć z opakowania sterylną strzykawkę i przyjrzeć się znajdującej się na niej skali. Każda numerowana kreska (0,1, 0,2, 0,3 itd.) oznacza 1/10 mililitra (0,1 ml). Nie zdejmując osłonki z igły, należy odciągnąć tłok strzykawki, nabierając powietrza do poziomu (ilość mililitrów) ustalonego przez lekarza. **Patrz rycina 1.**

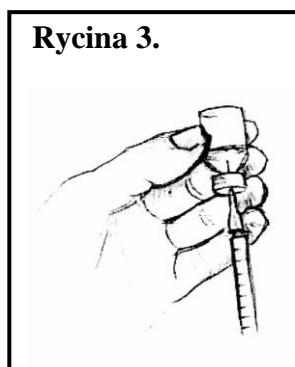


8. Teraz należy zdjąć osłonkę igły. Igłę należy wbić pionowo w gumowy korek fiolki stojącej na płaskiej powierzchni.
9. Należy wcisnąć tłok, wstrzykując powietrze do wnętrza fiolki. **Patrz rycina 2.**



**Rycina 2.**

10. Przytrzymując jednocześnie fiolkę i strzykawkę, należy odwrócić fiolkę do góry dnem. Należy skorygować pozycję igły tak, aby jej czubek znajdował się tuż nad gumowym korkiem, ale pozostał zanurzony w roztworze. **Patrz rycina 3.**



11. Powoli należy odciągnąć tłok, nabierając do strzykawki objętość roztworu (ilość mililitrów) ustaloną przez lekarza. W przypadku powstania pęcherzyków powietrza należy powoli wstrzyknąć roztwór z powrotem do fiolki i pobrać go jeszcze raz.
12. Teraz należy wyjąć igłę z fiolki. Nie wolno odkładać strzykawki, ani dotykać niczego igłą.
13. Na igłę należy ponownie nałożyć osłonkę. Strzykawkę należy umieścić na czystej, płaskiej powierzchni.
14. W fiolce może pozostać niewielka ilość roztworu. Resztki leku należy zwrócić do apteki w celu ich odpowiedniego usunięcia.  
UWAGA: Fiolka z lekiem Ceplene zawiera roztwór w nadmiarze, co ułatwia pobranie pojedynczej dawki wynoszącej 0,5 ml.
15. Należy dwukrotnie sprawdzić, czy do strzykawki pobrano właściwą ilość roztworu.
16. Dalej należy postępować według „INSTRUKCJI PODAWANIA ZASTRZYKU” zamieszczonej poniżej.

## INSTRUKCJA PODAWANIA ZASTRZYKU

Zazwyczaj podaje się na dobę dwie dawki po 0,5 ml, chyba że lekarz zalecił mniejszą dawkę.

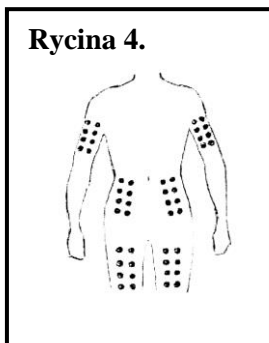
Aby wykonać zastrzyk, konieczne są:

- 1 strzykawka zawierająca przygotowany do podania roztwór IL-2 (należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania leku i wysłuchać instrukcji lekarza).
- 1 strzykawka zawierająca przygotowany do podania roztwór Ceplene.
- Gaziki nasączone alkoholem
- Stoper, zegar lub zegarek
- Pojemnik umożliwiający bezpieczne usunięcie zużytej strzykawki.

## Sposób podawania

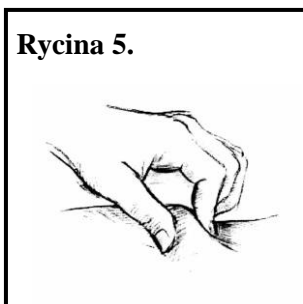
1. Zastrzyk należy podać w wygodnym, dobrze oświetlonym miejscu, w którym można usiąść i oprzeć plecy. Strzykawki zawierające przygotowany do podania roztwór Ceplene i IL-2 oraz gazik nasączony alkoholem należy umieścić pod ręką. Dla własnego bezpieczeństwa należy wybrać takie miejsce, w którym można położyć się lub oprzeć plecy podczas podawania zastrzyku.
2. Należy podać zastrzyk IL-2 zgodnie z instrukcją.
3. Teraz należy odczekać od 1 do 3 min.
4. Wybrać miejsce podania Ceplene. Zastrzyk można podać w zewnętrznej lub wewnętrznej okolicy uda, ramion lub w nadbrzuszu. **Nie można podawać zastrzyków Ceplene i IL-2 w tej samej części ciała.** Na przykład, jeżeli podaje się IL-2 w lewe ramię, Ceplene można podać w prawe ramię, w okolicy prawego lub lewego uda lub w nadbrzuszu. Zawsze należy zmieniać miejsce podania zastrzyku. Możliwe miejsca podawania zastrzyków przedstawiono **na rycinie 4.**

**Rycina 4.**



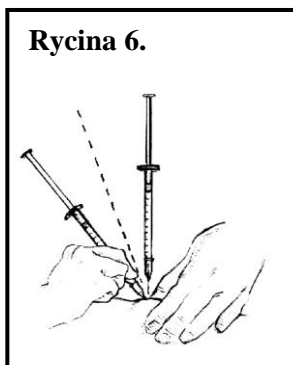
5. Należy odsłonić wybraną część ciała. Gazikiem nasączonym alkoholem należy oczyścić skórę. Następnie należy odczekać 10 sekund, aż skóra wyschnie.
6. Należy palcem wskazującym i kciukiem ująć fałd skóry w oczyszczonym miejscu, nie ściskając jej. **Patrz rycina 5.**

**Rycina 5.**



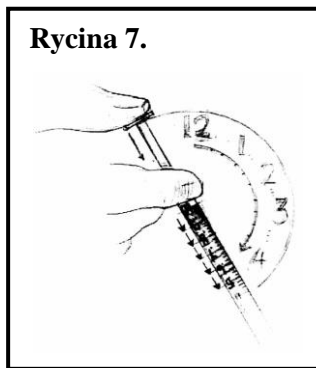
7. Trzymając igłę prostopadle (90°) lub pod kątem 45° do skóry, należy szybkim ruchem wbić ją pod skórę do końca. Igłę należy wbić w tkankę podskórną, unikając nakłucia naczyń krwionośnych znajdujących się pod skórą. **Patrz rycina 6.**

**Rycina 6.**



8. Należy lekko odciągnąć tłok. **W przypadku pojawienia się krwi w strzykawce nie należy podawać leku, ponieważ oznacza to, że igła trafiła w naczynie krwionośne.** Należy wówczas wyjąć igłę i usunąć strzykawkę zgodnie z instrukcją. Należy przygotować nowy zestaw i powtórzyć procedurę, nawet jeśli od podania IL-2 upłynęło więcej niż 3 min.
9. Należy przyrzeć się skali znajdującej się na strzykawce. Każda numerowana kreska (0,1, 0,2, 0,3 itd.) oznacza 1/10 mililitra (0,1 ml).

10. Należy wcisnąć tłok i podać lek w tempie 0,1 mililitra na minutę lub wolniej, jeśli tak zalecił lekarz. **Patrz rycina 7.**



11. **Nigdy nie należy podawać leku Ceplene natychmiast ani szybciej niż w ustalonym tempie.**
12. Po opróżnieniu strzykawki należy wyjąć igłę ze skóry.
13. Gazikiem nasączonym alkoholem należy delikatnie ucisnąć miejsce wstrzyknięcia, nie pocierając skóry.
14. **Należy pozostać w pozycji siedzącej lub leżącej przez 20 min.** od podania leku Ceplene.
15. Strzykawkę należy wyrzucić do specjalnego, bezpiecznego pojemnika zgodnie z instrukcją.