

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL, solução injetável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de 0,5 mL de solução contém 0,5 mg de dicloridrato de histamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução aquosa transparente incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

A terapêutica de manutenção com Ceplene está indicada em doentes adultos que sofrem de leucemia mielóide aguda (LMA) numa primeira remissão tratada concomitantemente com interleucina-2 (IL-2). A eficácia do Ceplene não foi totalmente demonstrada em doentes com idades superiores a 60 anos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica de manutenção com Ceplene deve ser administrada após a conclusão da terapêutica de consolidação em doentes tratados concomitantemente com IL-2 sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de leucemia mielóide aguda.

#### Posologia

Relativamente a instruções de dosagem do Ceplene em combinação com IL-2, ver a posologia abaixo.

#### Interleucina-2 (IL-2)

IL-2 é administrada duas vezes ao dia por injeção subcutânea 1 a 3 minutos antes da administração de Ceplene; cada dose de IL-2 tem 16,400 IU/kg (1 µg/kg).

Interleucina-2 (IL-2) está disponível comercialmente como um recombinante IL-2; aldesleucina. As instruções de dispensa e armazenagem indicadas na secção 6.6 são específicas para a aldesleucina.

### Ceplene

0,5 mL de solução bastam para uma dose única (ver secção 6.6).

O Ceplene é administrado 1 a 3 minutos após cada injeção de IL-2. Cada dose de 0,5 mL de Ceplene é injectada lentamente, ao longo de 5-15 minutos.

### Ciclos de tratamento

O Ceplene e a IL-2 são administrados durante 10 ciclos de tratamento: cada ciclo é composto por um período de tratamento de 21 dias (3 semanas) seguido por um período de três ou seis semanas sem tratamento.

Nos ciclos 1-3, cada ciclo é composto por 3 semanas de tratamento, seguidas por 3 semanas sem tratamento. Nos ciclos 4-10, cada ciclo é composto por 3 semanas de tratamento, seguidas por 6 semanas sem tratamento.

O regime posológico recomendado é apresentado nos Quadros 1 e 2.

**Quadro 1** Para os ciclos de tratamento 1-3 com Ceplene e IL-2

Número da semana (s)*			Tratamento*
Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	
<b>s.1 a s.3</b> (Dias 1-21)	<b>s.7 a s.9</b> (Dias 1-21)	<b>s.13 a s.15</b> (Dias 1-21)	IL-2 16 400 UI/kg seguido por 0,5 mL de Ceplene. Duas vezes por dia.
<b>s.4 a s.6</b>	<b>s.10 a s.12</b>	<b>s.16 a s.18</b>	Sem tratamento (3 semanas)

\*ver o capítulo de modificação da dosagem no caso de disposições para a modificação da dosagem e do esquema posológico

**Quadro 2:** Para os ciclos 4-10 de tratamento com Ceplene e IL-2, idêntico ao Quadro 1 acima, à excepção do número de ciclos e da duração dos períodos de descanso

Número da semana (s)*							Tratamento*
Ciclos							
4	5	6	7	8	9	10	
<b>s.19</b> <b>a</b> <b>s.21</b>	<b>s.28</b> <b>a</b> <b>s.30</b>	<b>s.37</b> <b>a</b> <b>s.39</b>	<b>s.46</b> <b>a</b> <b>s.48</b>	<b>s.55-</b> <b>a</b> <b>s.57</b>	<b>s.64</b> <b>a</b> <b>s.66</b>	<b>s.73</b> <b>a</b> <b>s.75</b>	IL-2 16 400 UI/kg seguido por 0,5 mL de Ceplene. Duas vezes por dia
<b>s.22</b> <b>a</b> <b>s.27</b>	<b>s.31</b> <b>a</b> <b>s.36</b>	<b>s.40</b> <b>a</b> <b>s.45</b>	<b>s.49</b> <b>a</b> <b>s.54</b>	<b>s.58</b> <b>a</b> <b>s.63</b>	<b>s.67</b> <b>a</b> <b>s.72</b>	<b>s.76</b> <b>a</b> <b>s.81</b>	Sem tratamento (6 semanas)

\*ver o capítulo de modificação da dose no caso de disposições para a modificação da dosagem e do esquema posológico

### Modificação da dosagem

Os doentes devem ser monitorizados para detetar as reações adversas sintomáticas esperadas e as alterações dos valores das análises clínicas associados a este tratamento. As doses de Ceplene e IL-2 devem ser modificadas conforme necessário, com base na tolerância individual de cada doente ao tratamento. Recomenda-se que as modificações da dosagem sejam feitas no período inicial do tratamento. As reduções da dose podem ser temporárias ou definitivas.

Caso ocorra toxicidade associada ao Ceplene (como seja hipotensão, cefaleia), o tempo de injeção pode ser aumentado de 5 minutos para uma duração máxima de 15 minutos.

*Para doentes que sofram acontecimentos de toxicidade de grau 1*

Não são recomendadas alterações à dose exceto quando ocorra toxicidade neurológica de grau 1 e dermatite tóxica generalizada de grau 1. Relativamente às recomendações posológicas para estes acontecimentos de toxicidade de grau 1, consulte as secções relevantes abaixo:

*Para doentes que sofram de toxicidade neurológica de grau 1-4*

- no caso de toxicidade de grau 1 a 3, o tratamento deve ser interrompido até se obter uma toxicidade de grau 0. O tratamento deve ser então retomado com uma redução de 20% da dose de ambos os medicamentos, Ceplene e IL-2.
- no caso de toxicidade de grau 4, deve considerar-se o cancelamento do tratamento.

*Para doentes que sofram de dermatite tóxica generalizada de grau 1-4*

- no caso de toxicidade de grau 1, o tratamento deve ser adiado 48 horas ou até que todos os sintomas tenham sido resolvidos. O tratamento deve então ser retomado utilizando-se a dose total de Ceplene, mas com uma redução de 20% na dose de IL-2.
- no caso de toxicidade de grau 2, a dose de IL-2 deve ser reduzida 50% e só deve ser aumentada para a dose completa se os sintomas não voltarem a surgir. As doses de Ceplene e IL-2 devem ser administradas com 60 minutos de intervalo, o qual deve ser mantido durante todo o tratamento.
- no caso de toxicidade de grau 3 e 4, o tratamento deve ser interrompido e não deve ser retomado até que os acontecimentos tenham sido resolvidos. O tratamento só deve ser retomado depois de se ponderar a relação de risco-benefício para o doente.

*Para doentes que sofram de toxicidade de grau 2 (incluindo função cardíaca, renal, hepática):*

- o tratamento deve ser interrompido até que o acontecimento volte ao grau 1
- o tempo de injeção da dose de Ceplene deve ser aumentado até um máximo de 15 minutos.
- no caso de toxicidade cardíaca, hepática ou renal, a dose deve ser reduzida em 20% tanto para o Ceplene como para o IL-2.

*Para doentes que sofram toxicidade de grau 3 e 4 (incluindo hipotensão, arritmia):*

- o tratamento deve ser interrompido até que o acontecimento se tenha resolvido. Pode considerar-se um atraso máximo de um ciclo de tratamento para a resolução de acontecimentos de graus 3 e 4.

No caso de hipotensão, cefaleias, arritmia ou toxicidade cardíaca, hepática e renal persistentes:

- o tempo de injeção da dose de Ceplene deve ser aumentado até um máximo de 15 minutos.
- as doses de Ceplene e IL-2 devem ser reduzidas em 20%.

*Febre*

- A administração de IL-2 pode ser interrompida durante 24 horas e, em seguida, reiniciada com uma redução de 20% da dose.

*Contagens leucocitárias anormais*

- dose de IL-2 pode ser reduzida em 20% durante o restante período de tratamento e, caso se voltem a verificar contagens leucocitárias anormais durante o ciclo de tratamento seguinte, recomenda-se uma redução permanente de IL-2.

*Dermatite tóxica localizada*

- o tratamento deve ser interrompido até que os sintomas se tenham resolvido. O tratamento pode ser retomado com a administração da dose completa de Ceplene e de 50% da dose de IL-2.

*Populações especiais*

*Doentes idosos*

A eficácia de Ceplene não foi totalmente demonstrada em doentes com idades superiores a 60 anos.

### *Compromisso renal*

Os doentes com compromisso renal podem ser mais sensíveis aos efeitos depressores da tensão arterial do Ceplene. Apesar de o grau de compromisso renal não ter demonstrado efeitos na disposição farmacocinética do Ceplene, justifica-se precaução na administração de Ceplene a doentes com compromisso renal grave. Contudo, normalmente não é necessária uma redução da dose de Ceplene em doentes com compromisso renal.

### *Compromisso hepático*

O Ceplene deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2). Os níveis plasmáticos de Ceplene são mais elevados em doentes com compromisso hepático moderado e grave, e este grupo de doentes tem maior tendência para sofrer de taquicardia e hipotensão arterial após a administração de Ceplene que os doentes com função hepática normal ou ligeiramente afectada. Os níveis plasmáticos do fármaco não resultaram numa relação que permita realizar previsões acerca dos efeitos adversos, e os efeitos não apresentaram uma correlação próxima com a exposição ao fármaco. A redução da dose de Ceplene não é normalmente necessária em doentes com compromisso hepático, porém, deve ter-se prudência nestes doentes.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do Ceplene em crianças com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Ceplene é apenas para utilização subcutânea.

Um a 3 minutos após a administração por via subcutânea de IL-2 ter terminado, o Ceplene deve ser administrado, por meio de injeção subcutânea lenta, a uma velocidade que não exceda 0,1 mL (0,1 mg de dicloridrato de histamina) por minuto. O tempo habitual de administração de uma dose de 0,5 mL de Ceplene é de 5 minutos. A fim de diminuir o potencial de reações adversas, o tempo de administração pode ser prolongado até um máximo de 15 minutos (ver infra). O Ceplene pode ser administrado com uma bomba de seringa para perfusão em ambulatório ou por injeção subcutânea manual controlada com uma seringa com temporizador.

A primeira dose de Ceplene e IL-2, no dia 1 do início do primeiro ciclo de tratamento, deve ser administrada no consultório sob supervisão direta de um médico. A monitorização do doente no dia 1 deve incluir os sinais vitais, incluindo o ritmo cardíaco, pressão arterial e ritmo respiratório. Se o doente apresentar uma alteração significativa dos sinais vitais, o médico deve avaliar o estado do doente e continuar a monitorizar os sinais vitais; estes doentes devem ser monitorizados durante os tratamentos subsequentes.

As injeções subsequentes de Ceplene podem ser auto-administradas em casa por doentes que demonstrem uma boa compreensão das precauções necessárias e que tenham demonstrado ter a capacidade de administrar a injeção.

De preferência, as injeções devem ser administradas num ambiente supervisionado, na presença de um elemento da família, amigo adulto ou outro prestador de cuidados capaz de responder de forma adequada caso surjam sinais ou sintomas de hipotensão.

As zonas preferidas para a injeção são as coxas e o abdómen. O Ceplene não deve ser injectado na mesma região anatómica que o IL-2.

As duas doses diárias de IL-2 e Ceplene devem ser separadas por um mínimo de 6 horas. Os doentes devem ficar em repouso durante 20 minutos após a injeção de Ceplene.

Para instruções de reconstituição e diluição da Interleucina-2 (aldesleuquina) antes da administração, consultar o RCM da IL-2 disponível comercialmente.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com função cardíaca significativamente comprometida, p. ex., Classe III e IV da NYHA.
- Doentes sujeitos a terapêuticas sistémicas com esteróides, clonidina e agentes bloqueadores de H<sub>2</sub>.
- Doentes que tenham recebido um transplante alogénico de células estaminais.
- Durante a gravidez.
- Durante a amamentação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Ceplene deve ser administrado 1 a 3 minutos após a administração de IL-2, e não concomitantemente.

A injeção subcutânea rápida ou a injeção direta num espaço vascular pode resultar em hipotensão grave, taquicardia ou síncope.

O tratamento com Ceplene em associação com IL-2 deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca mal compensada. Os doentes com doença cardíaca devem ser avaliados relativamente a ejeção ventricular e função da parede, por meio de ecocardiografia ou de um teste de esforço em medicina nuclear e, em seguida, tratados com precaução.

Os doentes devem ser monitorizados durante o tratamento para a deteção de possíveis complicações clínicas devido a hipotensão ou hipovolemia. O Ceplene deve ser administrado no consultório, sob supervisão do médico, no dia 1 do ciclo de tratamento inicial. A monitorização do doente no dia 1 deve abranger os sinais vitais, incluindo o ritmo cardíaco, a pressão arterial e o ritmo respiratório.

A monitorização do doente durante os dias ou ciclos de tratamento subsequentes deve ser realizada sempre que o doente continue a apresentar alterações significativas dos sinais vitais durante a administração do Ceplene. Caso se observe hipotensão ou sintomas relacionados significativos durante os ciclos de tratamento subsequentes, deve iniciar-se a redução da dose e, se necessário, a administração deve ser realizada no hospital até que as respostas ao tratamento permitam a administração no domicílio.

Deve ser tomada especial precaução em doentes nas seguintes situações: doença arterial periférica sintomática, doença ulcerosa péptica ou esofágica no passado ou no presente com história de hemorragia, doença renal clinicamente significativa e AVC nos últimos 12 meses. Quando apropriado, deve considerar-se um tratamento concomitante com um inibidor da bomba de prótons.

Os doentes com infeções clinicamente significativas que necessitem do uso de antibióticos, antifúngicos ou antivirais, ou que tenham realizado uma terapia anti-infecciosa nos 14 dias anteriores ao início do tratamento, devem ser tratados com precaução a menos que os antibióticos e antivirais tenham sido utilizados para fins profiláticos.

Doentes com história de doença autoimune (incluindo lúpus sistémico, doença inflamatória intestinal, psoríase e artrite reumatóide) devem ser tratados com precaução.

Recomenda-se a monitorização com análises laboratoriais, incluindo análises hematológicas padrão e

da química do sangue.

Os doentes que estão a receber os seguintes medicamentos devem ser tratados com precaução (ver secção 4.5):

- Bloqueadores beta ou outros agentes antihipertensivos.
- Agentes bloqueadores do H<sub>1</sub> e neuroléticos (antipsicóticos) com propriedades bloqueadoras do recetor H<sub>1</sub>.
- Antidepressivos tricíclicos que possam ter propriedades bloqueadoras dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>.
- Inibidores da monoamina oxidase e agentes antimaláricos e antitripanossoma.
- Agentes de bloqueio neuromuscular, analgésicos narcóticos e diversos meios de contraste.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Apesar da posologia diferir, quando o Ceplene é utilizado em conjunção com IL-2, os médicos devem também consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da IL-2 e observar as respetivas interações medicamentosas.

Os antagonistas do receptor H<sub>2</sub> com estruturas imidazol semelhantes à histamina, p. ex. cimetidina, esteróides sistémicos e clonidina, não devem ser utilizados durante o tratamento com Ceplene (ver secção 4.3).

Os bloqueadores beta e outros agentes antihipertensivos devem ser utilizados com precaução durante o tratamento com Ceplene. A administração concomitante de medicamentos com efeitos de toxicidade cardíaca ou de depressão da pressão sanguínea podem aumentar a toxicidade do Ceplene.

Os antihistamínicos bloqueadores do recetor H<sub>1</sub> ou os neuroléticos (antipsicóticos) com propriedades bloqueadoras do recetor H<sub>1</sub>, que possam reduzir a eficácia do Ceplene, devem ser evitados.

Os antidepressivos tricíclicos que possam ter propriedades bloqueadoras dos receptores H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> devem ser evitados.

Os inibidores da monoamina oxidase e substâncias com atividade antimalária e antitripanossoma podem alterar o metabolismo do Ceplene e devem ser evitados (ver secção 4.4).

Foi referido que os agentes de bloqueio neuromuscular, analgésicos narcóticos e diversos meios de contraste podem induzir a libertação de histamina endógena; assim, em doentes submetidos a procedimentos de diagnóstico ou cirúrgicos, o efeito aditivo do tratamento com Ceplene deve ser considerado antes do procedimento (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação**

##### Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de procriar e homens sexualmente ativos, devem utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com Ceplene e IL-2.

##### Gravidez

No que respeita ao Ceplene, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva, mas apenas em doses maternotóxicas, e não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). O Ceplene em associação com IL-2 não deve ser utilizado durante a gravidez.

##### Aleitamento

Desconhece-se se a histamina é excretada no leite materno humano. A excreção da histamina no leite não foi estudada em animais, mas na presença de doses maternotóxicas em ratos, as crias mostraram uma ligeira toxicidade durante os primeiros tempos de amamentação (ver secção 5.3). O Ceplene em associação com IL-2 não deve ser utilizado durante a amamentação.

Consulte o RCM da IL-2 relativamente às informações de utilização da IL-2 durante a gravidez e a amamentação.

### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre os efeitos do Ceplene sobre a fertilidade. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos nefastos sobre a fertilidade além de uma ligeira redução da taxa de implantação e de fetos viáveis (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos do Ceplene sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. A administração de Ceplene pode provocar hipotensão, resultando em tonturas, sensação de cabeça vazia e turvação da visão. Os doentes não devem conduzir nem operar máquinas durante pelo menos 1 hora após a administração de Ceplene.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações adversas possivelmente relacionadas com o tratamento com IL-2 e Ceplene em quase todos os doentes em estudos de LMA.

As reações adversas mais comuns manifestadas por 30% ou mais dos doentes que receberam IL-2 e Ceplene (indicadas por ordem decrescente de frequência) foram: rubor facial, cefaleia, fadiga, granuloma no local de injeção, pirexia e eritema no local da injeção.

### Lista Tabulada de Reações Adversas

As reações adversas consideradas pelo menos como possivelmente relacionadas com o tratamento com doses baixas de IL-2 em associação com Ceplene, em estudos de LMA, (n=280 para o braço de tratamento com IL-2 e Ceplene) são apresentadas em seguida por sistema de órgãos, classe e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) ou desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Sistema de Classe de Órgão	Reação Adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Muito frequentes
	pneumonia	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	eosinofilia, trombocitopenia	Muito frequentes
	leucopenia, neutropenia	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	anorexia	Frequentes
Perturbações psiquiátricas	insónia	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	cefaleias, tonturas, disgeusia	Muito frequentes



Doenças cardíacas	taquicárdia	Muito frequentes
	palpitações	Frequentes
Doenças vasculares	rubor facial, hipotensão	Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	tosse, dispneia	Muito frequentes
	congestão nasal	Frequentes
Doenças gastrointestinais	náuseas, dispepsia, diarreia	Muito frequentes
	vômitos, dor abdominal superior, boca seca, gastrite, distensão abdominal	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea	Muito frequentes
	eritema, hiperhidrose, suores noturnos, prurido	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia, mialgia	Muito frequentes
	dores nas extremidades, dores nas costas	Frequentes
Alterações gerais e no local de aplicação	granuloma no local da injeção, fadiga, pirexia, eritema no local da injeção, sensação de calor, reação no local da injeção, prurido no local da injeção, sintomas do tipo gripal, calafrios, inflamação no local da injeção, dor no local da injeção	Muito frequentes
	urticária no local da injeção, pisaduras no local da injeção, erupção cutânea no local da injeção, inchaço no local da injeção, astenia, dores no peito	Frequentes

#### Outros estudos oncológicos (tumor avançado)

O Ceplene e uma dose reduzida de IL-2 foram investigados noutros estudos clínicos com dosagens diferentes (1 mg de dicloridrato de histamina duas vezes por dia) e com diferentes regimes posológicos de dose reduzida de IL-2 e interferão alfa. As seguintes reações adversas, não referidos em cima, pelo menos possivelmente relacionados com o medicamento do estudo:

Sistema de classe de Orgão	Reação Adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	anemia	Frequentes
Doenças endócrinas	hipotiróidismo	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	diminuição do apetite	Muito frequentes
	desidratação	Frequentes
Perturbações psiquiátricas	ansiedade	Muito frequentes
	depressão	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	parestesias	Frequentes
Afeções do ouvido e labirínticas	vertigens	Frequentes
Doenças vasculares	afrontamentos	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	sibilos	Frequentes
Doenças gastrointestinais	obstipação, distensão abdominal, estomatite	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e	pele seca	Muito frequentes

subcutâneos		
Alterações gerais e no local de aplicação	mal-estar, edema periférico	Muito frequentes
	fibrose no local da injeção, dor	Frequentes
Investigação	Diminuição de peso	Muito frequentes

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

A administração de Ceplene ou IL-2 por perfusão rápida ou directamente em espaços vasculares, a doses superiores às aprovadas, pode exagerar as reações adversas associadas ao Ceplene.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, outros imunoestimulantes, código ATC: L03AX14.

#### Mecanismo de ação

A combinação Ceplene/IL-2 constitui uma imunoterapia que tem por objetivo induzir a destruição imunomediada de células leucémicas mielóides e assim prevenir a recaída da leucemia. O papel do Ceplene é proteger os linfócitos, em particular as células NK e as células T, as quais são responsáveis pela destruição imunomediada das células leucémicas residuais. O papel do IL-2 é promover as funções das células NK e das células T ativando as propriedades anti-leucémicas destas células e expandindo as populações destas células através da indução da proliferação do ciclo celular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O mecanismo através do qual o Ceplene melhora a função antileucémica dos linfócitos na LMA não está completamente estabelecido; considera-se que ocorre a inibição de espécies de oxigénio reativo (ROS ou “radicais livres de oxigénio”) que são sintetizadas pelos monócitos/macrófagos e granulócitos. Conhece-se a capacidade dos ROS para limitar os efeitos antileucémicos dos ativadores linfócitos como o IL-2, através da promoção da disfunção e da morte por apoptose de células NK e células T. O Ceplene inibe a NADPH oxidase, a qual inicia a formação e a libertação de ROS pelos fagócitos. Ao inibir a função da oxidase e ao reduzir a produção de ROS, o Ceplene protege as células NK e T activadas pelo IL-2 da inibição e apoptose induzidas pelos radicais livres de oxigénio. A administração concomitante de Ceplene e IL-2 procura, por isso, otimizar as funções antileucémicas das células NK e das células T.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados 2 estudos clínicos para avaliar o uso de Ceplene na manutenção da remissão em doentes adultos com LMA. O estudo AML-1 foi exploratório, tendo incluído 39 doentes de LMA em remissão para determinar a dose e a viabilidade do Ceplene administrado em associação com IL-2. Os resultados deste estudo piloto foram utilizados para desenhar e implementar um ensaio clínico de fase 3 multinacional. O ensaio de fase 3 aleatorizado (0201) comparou o tratamento com Ceplene+IL-2 com uma situação sem tratamento em 261 doentes em primeira remissão (CR1) e noutros 59 doentes em remissão subsequente após recaída (CR>1). Nos doentes CR1, a duração mediana da sobrevivência sem leucemia aumentou de 291 dias (9,7 meses) para 450 dias (15 meses) após

Ceplene/IL-2 vs. nenhum tratamento de manutenção (*Intention to Treat* [ITT],  $p=0,01$ ,  $n=261$ ). O número de doentes CR1 que permaneceram livres de leucemia durante 3 anos foi de 40% após Ceplene+IL-2 vs. 26% em doentes que não receberam este tratamento ( $p=0,01$ ).

### População pediátrica

Ceplene está apenas indicado em adultos. Não existem dados disponíveis sobre as propriedades farmacodinâmicas em crianças com idade inferior a 18 anos.

A Autorização de Introdução no Mercado deste medicamento foi concedida mediante “Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação detalhada sobre este medicamento devido à raridade da doença. A Agência Europeia do Medicamento irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A histamina é absorvida rapidamente após injeção subcutânea. A concentração plasmática máxima é atingida aproximadamente 10 minutos após o fim da perfusão subcutânea. As concentrações e a PK da histamina variaram muito entre estudos e nos grupos de voluntários normais e doentes.

### Distribuição

Os doentes apresentam um grau de variabilidade mais alto em relação à exposição sistémica quando comparados com indivíduos sãos. A exposição sistémica global ao Ceplene foi maior em doentes versus em indivíduos normais. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Desconhece-se se a histamina atravessa a placenta.

### Biotransformação/Eliminação

A histamina é eliminada por metabolismo no rim, fígado e outros órgãos. As principais enzimas envolvidas no metabolismo da histamina são HNMT (histamina –N-metiltransferase) e DAO (diamina oxidase). Os metabolitos são principalmente excretados pela urina. A semivida de eliminação média foi de 0,75 a 1,5 horas nos doentes.

Não há efeitos significativos da idade ou do peso nas propriedades farmacocinéticas da histamina. A depuração do Ceplene é quase o dobro nas fêmeas, resultando numa exposição sistémica consideravelmente menor do que nos machos.

### Compromisso renal

A farmacocinética da histamina é semelhante em voluntários saudáveis com função renal normal, quando comparados com voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Em indivíduos com compromisso renal grave observaram-se reduções da pressão arterial sistólica e diastólica a concentrações plasmáticas de histamina que não provocaram uma diminuição apreciável da tensão arterial noutros indivíduos. Assim, os indivíduos com compromisso renal grave podem ser mais sensíveis aos efeitos de diminuição da pressão arterial da histamina exógena administrada em relação aos indivíduos com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro ou moderado. Apesar de o grau de compromisso renal ter pouco efeito sobre a disposição PK da histamina, deve ter-se prudência na administração de histamina em doentes com compromisso renal grave.

### Compromisso hepático

Foi realizado um estudo para medir a PK da histamina em voluntários normais, em comparação com doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave. Não se observaram diferenças clinicamente significativas nos parâmetros de segurança nem na farmacodinâmica. As concentrações plasmáticas de histamina foram muito variáveis e foram consideravelmente superiores nos grupos de doentes com compromisso hepático moderado a grave (medianas entre 10 a 5 vezes superiores às dos voluntários normais, respetivamente). Os doentes com todos os graus de compromisso hepático podem apresentar taquicardia ou hipotensão durante 30-60 minutos após a administração de Ceplene+IL-2.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, tolerância local e genotoxicidade. Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com Ceplene.

O dicloridrato de histamina não mostrou ser teratogénico em ratos e coelhos, em doses que resultam em exposições sistémicas centenas de vezes superiores à exposição clínica. Em fêmeas de ratos expostas a doses desde antes do acasalamento até ao dia 7 de gestação observaram-se números de implantação e de fetos viáveis ligeiramente reduzidos, mas sem resposta à dose e dentro do intervalo de dados de controlo históricos. No estudo de desenvolvimento peri- e pós-natal, doses elevadas de dicloridrato de histamina causaram toxicidade materna e as crias mostraram toxicidade durante a amamentação (menos crias vivas no dia 21 quando comparado com o amamentação no dia 4), mas não após o desmame.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, solventes ou soluções para perfusão.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não congelar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injectáveis de vidro de tipo I de 2 mL, com rolha de borracha bromobutílica selada com uma película de alumínio destacável, contendo 0,5 mL de solução (0,70 mL incluindo o excesso). Cada embalagem contém 14 frascos para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

### Ceplene

Os frascos para injectáveis contêm 0,70 mL de solução (incluindo o excesso) para facilitar a extração de uma dose única de 0,5 mL.

Os doentes devem receber seringas de polipropileno com tampa e instruções para extrair 0,5 mL de solução com a seringa.

A solução deve ser inspeccionada visualmente antes de ser administrada, para detetar a presença de partículas e descoloração. A solução tem de estar transparente e incolor.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### Interleucina-2 (IL-2; aldesleucina)

IL-2 (aldesleucina) diluída dispensada em seringas de tuberculina em polipropileno tapadas deve ser preparada na farmácia em ambiente assético controlado e conservadas no frigorífico a 2°C – 8°C.

**Para instruções para reconstituição inicial e diluição subsequente para 200 µg/mL de Interleucina-2 (aldesleucina) antes da administração, consultar o RCM da IL-2 disponível comercialmente.**

#### *Instruções de dispensa da IL-2 (aldesleucina)*

IL-2 (aldesleucina) deve ser reconstituída asseticamente, diluída e dispensada em seringas de tuberculina em polipropileno tapadas pela farmácia com base no peso individual do doente (ver o esquema de administração da aldesleucina abaixo) na dose recomendada de 16 400 IU/kg (1 µg/kg). Deve ser fornecido ao doente uma quantidade de seringas de tuberculina pré-cheias fechadas destinadas à administração em casa para um período até duas semanas, com instruções de que as seringas devem ser conservadas no frigorífico a 2°C – 8°C antes da administração.

Estudos demonstraram a estabilidade química e esterilidade da aldesleucina diluída (dispensada em seringas de polipropileno pré-cheias fechadas de tuberculina) por um período até três semanas quando preparadas num ambiente assético controlado e conservadas no frigorífico a 2°C – 8°C.

NOTA: A dispensa da aldesleucina deve ser feita em condições asséticas controladas.

#### *Dispensa da IL-2 (Aldesleucina) diluída para cada doente*

A IL-2 (aldesleucina) diluída é asseticamente introduzida em seringas estéreis de tuberculina em polipropileno tapadas para cada doente a 1 µg/kg dose, com um volume padrão mínimo de 0,25 mL (50 µg) e máximo de 0,5 mL (100 µg). Os volumes de dose tendo por base o peso do doente estão na Tabela 3 abaixo. Esta tabela também indica o volume no caso de ser prescrita uma redução de 20% da dose.

**Tabela 3: Esquema de administração para IL-2 (aldesleucina)**

<b>Peso do doente (kg)</b>	<b>Dose padrão (µg)</b>	<b>Volume de injeção* (mL)</b>	<b>Redução de 20% da dose do volume de injeção (mL)**</b>
<b>≤50</b>	<b>50</b>	<b>0,25</b>	<b>0,20</b>

>50 to ≤60	60	0,30	0,25
>60 to ≤70	70	0,35	0,30
>70 to ≤80	80	0,40	0,30
>80 to ≤90	90	0,45	0,35
>90 to ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

\*volume de injeção arredondado até ao 0,05 ml mais próximo

\*\* volumes de injeção baseados em reduções de 20% são arredondados de forma que as reduções da dose variam entre 15%-25%

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Noventia Pharma srl  
Via Carlo PISACANE 31  
I-47121 Forli (FC)  
Itália

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/477/001

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07/10/2008

Data da última renovação: 26/08/2013

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO  
RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS  
PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO  
NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À  
UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS  
MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO  
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM  
CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

## **A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a submissão de Relatórios Periódicos de Segurança relativos a este medicamento encontram-se definidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD) prevista no nº 7 do artigo 107ºc da Directiva 2001/83/CE, bem como em quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamento
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

## **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**



Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o nº 8 do artigo 14º do Regulamento (CE) nº 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O Titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais sobre qualquer nova informação relativa à eficácia e segurança do medicamento em doentes com leucemia mielóide aguda em primeira remissão, tratados concomitantemente com interleucina-2 (IL-2).	Anualmente, simultaneamente com a submissão de Relatórios Periódicos de Segurança

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Embalagem exterior**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL, solução injetável  
dicloridrato de histamina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)**

Um frasco de 0,5 mL de solução contém 0,5 mg de dicloridrato de histamina.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis e hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável  
14 frascos para injetáveis

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas por via subcutânea.  
Injetar lentamente durante um período de 5-15 minutos.

Inspeccione visualmente cada frasco para ver se há coloração antes de aplicar. Utilize apenas uma solução límpida e incolor.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Noventia Pharma srl  
Via Carlo PISACANE 31  
I-47121 Forli (FC)  
Itália

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/08/477/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Ceplene

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL, solução injectável  
dicloridrato de histamina  
Apenas por via subcutânea

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 mL

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **Ceplene 0,5 mg/0,5 mL, solução injectável** dicloridrato de histamina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção este folheto antes de começar a utilizar o medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Ceplene e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ceplene
3. Como utilizar Ceplene
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ceplene
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. 1. O que é Ceplene e para que é utilizado**

O Ceplene pertence a um grupo de medicamentos denominados medicamentos imunomoduladores. Estes medicamentos ajudam o sistema imunitário do corpo a combater doenças como o cancro, fortalecendo o papel natural do sistema imunitário no combate à doença. A substância ativa no Ceplene é o dicloridrato de histamina; esta é idêntica a uma substância natural presente no corpo. Esta é utilizada em conjunto com doses reduzidas de interleucina-2 (IL-2), outro medicamento que ajuda o sistema imunitário a combater doenças como o cancro.

O Ceplene é utilizado em doentes adultos, em associação com IL-2, para tratar um tipo particular de leucemia denominada leucemia mielóide aguda (LMA). Trata-se de um cancro das células sanguíneas em formação na medula óssea. É utilizado para manter a remissão (o período durante o qual a doença é menos grave ou não é detetável).. O Ceplene em combinação com IL-2 irá ajudar o seu sistema imunitário a atacar quaisquer células cancerosas que permaneçam presentes após um tratamento prévio contra o cancro.

Durante o seu tratamento, irá utilizar sempre IL-2 E Ceplene. Caso tenha dúvidas sobre o Ceplene ou a IL-2, fale com o seu médico.



## 2. O que precisa de saber antes de utilizar Ceplene

### Não utilize Ceplene

- Se tem alergia (hipersensibilidade) à histamina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).
- Se sofre de problemas cardíacos graves.
- Se está a ser tratado com algum dos seguintes medicamentos:
  - Esteróides como prednisona e dexametasona. Estes medicamentos são utilizados para inibir a atividade do sistema imunitário (imunossuppressores) e para reduzir a inflamação.
  - Clonidina, um medicamento utilizado para baixar a tensão alta.
  - Bloqueadores H<sub>2</sub> como a cimetidina, ranitidina, famotidina ou nizatidina, utilizados para tratar úlceras do estômago, indigestão (dispepsia) ou azia.
- Se recebeu um transplante de células estaminais (uma espécie de transplante de medula óssea) de um dador.
- Se está grávida.
- Se está a amamentar.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Ceplene.

O Ceplene e a IL-2 não podem ser injetados ao mesmo tempo. A IL-2 tem de ser injetada primeiro. O Ceplene tem de ser injetado 1 a 3 minutos mais tarde.

O Ceplene tem de ser injetado lentamente na camada de tecido imediatamente abaixo da pele (injeção subcutânea), ao longo de um período de aproximadamente 5 a 15 minutos. A injeção rápida pode provocar uma queda da tensão arterial e causar uma sensação de desfalecimento ou mesmo desmaio.

O seu tratamento com Ceplene será iniciado numa clínica, sob supervisão de um médico. É necessário monitorizá-lo para verificar como responde ao tratamento. O seu médico irá verificar a sua tensão arterial, ritmo cardíaco e função pulmonar. O seu médico também efetuará algumas análises ao sangue durante o tratamento.

Se sofreu de alguma das seguintes patologias, será monitorizado no hospital durante os dias de tratamento seguintes ou durante os ciclos de tratamento seguintes:

- úlceras hemorrágicas,
- acidente vascular cerebral,
- estreitamento das artérias (doença arterial periférica sistémica),
- doença cardíaca (relativamente a problemas cardíacos graves, ver acima a secção “não utilize Ceplene”),
- história de doença auto-imune (uma doença em que o sistema imunitário ataca as células e os tecidos do próprio organismo, como lúpus sistémico, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal ou psoríase).

Se está a tomar outros medicamentos mencionados em “Outros medicamentos e Ceplene” ou se tem prevista uma operação ou algum exame de diagnóstico por raios X especial que necessite de uma injeção, fale com o seu médico.

Se tem uma infeção, o seu médico irá monitorizá-lo de perto. Se teve uma infeção nos 14 dias anteriores ao início deste tratamento para a qual necessitou de tomar medicamentos (antibióticos, antifúngicos ou antivirais), o seu médico irá monitorizá-lo de perto.

Se tem problemas nos rins, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Pode ocorrer

uma diminuição da tensão arterial.

Se tem problemas no fígado, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. O seu médico poderá alterar a dose.

### **Crianças e adolescentes**

O Ceplene não é recomendado em crianças e adolescentes, uma vez que não existe informação disponível sobre o uso deste medicamento neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Ceplene**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, certifique-se de que discutiu este assunto com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Ceplene. Alguns destes medicamentos não podem ser tomados durante o tratamento com Ceplene ou podem exigir precauções especiais:

- **Esteróides** como prednisona e dexametasona. Estes medicamentos são utilizados para inibir a atividade do sistema imunitário (imunossuppressores) e para reduzir a inflamação (ver acima a secção “ não utilize Ceplene”).
- **Bloqueadores H<sub>2</sub>** como a cimetidina, ranitidina, famotidina ou nizatidina. São utilizados para tratar úlceras do estômago, indigestão (dispepsia) ou azia (ver acima a secção “ não utilize Ceplene”).
- **Anti-histamínicos** utilizados no tratamento da alergia.
- Alguns **anti-psicóticos**, como clorpromazina, flupentixol, toridazina, clozapina e risperidona. Estes medicamentos são utilizados para tratar doenças mentais.
- **Medicamentos anti-depressivos tricíclicos**, como amitriptilina e imipramina, ou **inibidores da monoamina oxidase**, como fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina ou moclobemida. Estes medicamentos são utilizados para tratar a depressão.
- **Anti-maláricos ou medicamentos utilizados para tratar infeções responsáveis pela doença do sono.**
- **Bloqueadores beta**, como propranolol, metoprolol e atenolol. São utilizados para a angina e distúrbios do ritmo cardíaco.
- Qualquer tratamento para a **tensão alta** (por exemplo, diuréticos tiazida [bendrofluazida], inibidores da ECA [captopril], antagonistas do cálcio [nifedipina] e bloqueadores alfa [prazosina]).

Além disso, se tem prevista uma **operação** ou um **exame de diagnóstico por raios X** especial que necessite de uma injeção, certifique-se primeiro de que o seu médico sabe que está a tomar Ceplene. Alguns medicamentos utilizados em operações (por exemplo, medicamentos de bloqueio neuromuscular e analgésicos narcóticos) ou corantes utilizados em determinados exames de raios X podem interferir com este medicamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Não existe informação sobre o uso de Ceplene em mulheres grávidas.

Por isso, o tratamento com Ceplene e IL-2 não deve ser utilizado durante a gravidez.

Tanto os homens e as mulheres a utilizar este medicamento, devem utilizar um método contraceptivo eficaz, pois é importante não conceberem uma criança enquanto estão a fazer tratamento com Ceplene e IL-2.

Não se sabe se o Ceplene passa para o leite materno. Por isso, Ceplene e IL-2 não devem ser utilizados durante a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize máquinas durante uma hora depois de receber uma injeção de Ceplene, pois esta pode diminuir a tensão arterial, provocando tonturas, sensação de cabeça vazia e turvação da visão. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir e operar máquinas.

### **3. Como utilizar Ceplene**

Utilize sempre Ceplene de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Este tratamento tem de ser prescrito e supervisionado por um médico com experiência em leucemia mielóide aguda.

### **Posologia recomendada**

Uma vez que irá utilizar IL-2 e Ceplene num tratamento combinado, é fornecida informação acerca das dosagens de ambos os medicamentos:

#### Interleucina-2 (IL-2)

A IL-2 é injectada duas vezes por dia por via subcutânea (na camada de tecido imediatamente por baixo da pele) 1 a 3 minutos antes da injeção de Ceplene. Cada dose é calculada a partir do seu peso corporal. O seu médico irá indicar-lhe a quantidade e como deverá injetá-la.

#### Ceplene

A dose habitual de Ceplene é de 0,5 mL de solução duas vezes por dia, administrada como injeção subcutânea lenta (na camada de tecido imediatamente por baixo da pele).

O Ceplene tem de ser injetado 1 a 3 minutos após o IL-2.

Ambos os medicamentos, IL-2 e Ceplene, são injetados duas vezes por dia, com um intervalo mínimo de 6 horas entre as injeções.

#### Períodos de tratamento e períodos de descanso entre tratamentos

O tratamento com IL-2 e Ceplene dura 81 semanas e é cíclico.

- Durante as primeiras 18 semanas: irá utilizar IL-2 e Ceplene diariamente durante 3 semanas, seguidas por um intervalo de 3 semanas (sem qualquer tratamento).
- Durante as 63 semanas seguintes: irá utilizar IL-2 e Ceplene diariamente durante 3 semanas, seguidas por um intervalo de 6 semanas (sem qualquer tratamento).

#### Auto-injeção de Ceplene

O seu médico poderá decidir que é mais conveniente para si injetar IL-2 e Ceplene de forma autónoma.

O seu médico ou enfermeiro irão explicar-lhe como proceder para se injetar. Não tente injetar-se caso não tenha recebido o devido treino de um profissional qualificado.

Recomenda-se que esteja sempre acompanhado enquanto injeta este medicamento, por exemplo por um elemento da família ou amigo adulto ou outro prestador de cuidados que possa ajudar caso sinta a cabeça leve ou se sinta a desfalecer.

Para mais informações sobre como injetar este medicamento, leia a secção “INSTRUÇÕES PARA A AUTO-INJEÇÃO DE CEPLENE” no final deste folheto informativo.

O seu médico poderá aconselhar a utilização de uma bomba de seringa para regular a injeção do Ceplene. Se utilizar uma bomba de seringa, terá de consultar as instruções fornecidas pelo fabricante da bomba e aplicar a técnica indicada pelo seu médico ou enfermeiro.

### **Se utilizar mais Ceplene do que deveria**

Tem de utilizar este medicamento exatamente conforme lhe foi prescrito. Se acidentalmente injetar mais do que lhe foi recomendado, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Ceplene**

Não tome uma dose adicional para compensar as doses que se esqueceu. Continue com o tratamento conforme lhe foi prescrito. Se falhou uma das doses num dia, contacte o seu médico ou farmacêutico.

### **Se parar de utilizar Ceplene**

Se pretende parar de utilizar Ceplene deve consultar primeiro o seu médico. Informe imediatamente o seu médico se decidiu deixar de utilizar Ceplene.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, o Ceplene pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **Efeitos secundários observados quando Ceplene é utilizado conforme descrito neste folheto informativo:**

Hipotensão (pressão arterial baixa) pode ocorrer muito frequentemente e pode conduzir a tonturas ligeiras e desmaio. Se notar uma quebra grave da tensão arterial após utilizar Ceplene, contacte o seu médico imediatamente ou pelo menos antes da administração de mais injeções de Ceplene.

### **Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infecções do trato respiratório superior
- Aumento do número de um determinado tipo de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia) e diminuição do número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia)
- Dor de cabeça e tonturas
- Perturbação do paladar (disgeusia)
- Aceleração dos batimentos cardíacos (taquicardia)
- Vermelhidão facial
- Tosse, dificuldade em respirar (dispneia)

- Náusea (enjoo), indigestão (dispepsia) e diarreia
- Exantema (erupção da pele)
- Dores nas articulações e músculos (artralgia e mialgia)
- Pele granulada e inflamada no local da injeção, fadiga, febre (pirexia), vermelhidão no local da injeção, sensação de calor, reação no local de aplicação, comichão no local da injeção, sintomas do tipo gripal, arrepios (calafrios), inflamação e dor no local da injeção.

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Diminuição do número de glóbulos brancos (leucopénia)
- Diminuição do número de um certo tipo de glóbulos brancos (neutropenia)
- Inflamação dos pulmões (pneumonia)
- Perda de apetite (anorexia)
- Dificuldade em dormir (insónia)
- Sentir o próprio coração a bater (palpitações)
- Congestão nasal
- Vômitos, dor na parte superior da barriga (dor abdominal) e boca seca
- Inflamação do estômago (gastrite)
- Inchaço da barriga (distensão abdominal)
- Vermelhidão anormal da pele (eritema), aumento da sudação ( hiperhidrose), suores noturnos e comichão (prurido)
- Dores nos membros e nas costas
- Urticária, pisaduras (nódoas negras), erupção cutânea e inchaço no local da injeção, fraqueza (astenia) e dores no peito

**Efeitos secundários adicionais observados quando Ceplene foi utilizado noutros tipos de tratamento**

**Efeitos secundários muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Pele seca
- Ansiedade
- Sensação de desconforto geral ou inquietação
- Acumulação de líquidos no corpo, especialmente nas pernas, e perda de peso (edema)
- Perda de peso

**Efeitos secundários frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas )

- Sensação de andar à roda (vertigem)
- O corpo não produz tiroxina suficiente, uma substância química do organismo denominada hormona (hipotiroidismo)
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- Secura do organismo (desidratação)
- Depressão
- Formigueiro, picadas ou dormência da pele (parestesia)
- Afrontamentos
- Sibilos
- Obstipação (prisão de ventre), estômago inchado, boca inflamada
- Dor e formação de tecido adicional na pele em volta do local da injeção

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos

secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Ceplene**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem de cartão ou no rótulo do frasco. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não congelar.

A solução deve ser inspeccionada visualmente em relação a partículas ou coloração. A solução deve ser límpida e incolor.

Os medicamentos não devem ser deitados fora na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza.. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo das embalagens e outras informações**

### **Qual a composição de Ceplene**

- A substância ativa é o dicloridrato de histamina. Um frasco contém 0,5 mg de dicloridrato de histamina em 0,5 mL de solução.
- Os outros componentes são água para preparações injetáveis e cloreto de sódio, podendo ainda conter hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH.

### **Qual o aspeto de Ceplene e conteúdo da embalagem**

O Ceplene é um líquido transparente e incolor. É fornecido num frasco de vidro para injetáveis com uma rolha de borracha cinzenta e um selo de segurança destacável de alumínio azul.

O Ceplene encontra-se disponível em embalagens de 14 frascos.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Noventia Pharma srl  
Via Carlo PISACANE 31  
I-47121 Forli (FC)  
Itália

### **Fabricante**

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

### **Este folheto foi aprovado pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será actualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## INSTRUÇÕES PARA A AUTO-INJEÇÃO DE CEPLENE

Esta secção contém informações sobre como administrar a si próprio uma injeção de Ceplene.

**Para informações gerais sobre a dosagem e como usar Ceplene e IL-2, consulte a secção 3, “Como utilizar Ceplene”.**

Leia as instruções que se seguem com cuidado. É importante não tentar administrar a injeção a si próprio sem ter recebido antes treino especial do seu médico ou enfermeiro. Se não tem a certeza de como administrar a injeção a si próprio ou se ainda tem dúvidas, peça ajuda ao seu médico ou enfermeiro.

Se se sentir a desfalecer ou com tonturas durante ou após as injeções, informe o seu médico antes de injetar a dose seguinte. O médico poderá querer prolongar o tempo que demora a administrar a injeção ou alterar a dose.

Terá de injetar Ceplene e IL-2 duas vezes por dia, por via subcutânea (na camada de tecido imediatamente por baixo da pele), de acordo com as instruções do seu médico.

Injete sempre primeiro a IL-2. O Ceplene tem de ser injetado **1 a 3 minutos mais tarde**.

O Ceplene não pode ser misturado com outros produtos e não pode ser diluído.

O seu médico irá explicar-lhe como preparar e injectar IL-2.

Recomenda-se que **esteja sempre acompanhado enquanto injecta Ceplene**, por exemplo por um elemento da família ou amigo adulto ou outro prestador de cuidados que possa ajudar caso sinta a cabeça leve ou se sinta a desfalecer.

## PREPARAÇÃO PARA A INJECCÃO DE CEPLENE

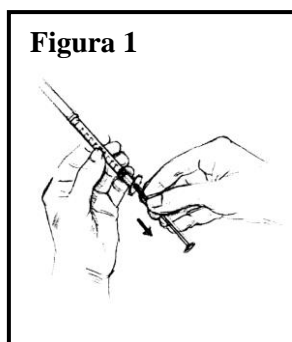
Para preparar uma dose de Ceplene, precisa do seguinte:

- 1 frasco de solução de Ceplene (0,5 mL)
- 1 seringa graduada com agulha estéril
- 1 compressa com álcool

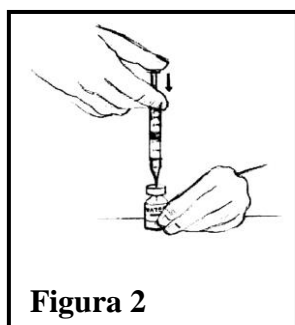
### Método

- 1 Retire 1 frasco para injetáveis da embalagem. Verifique a data de validade (EXP) no rótulo do frasco.
- 2 Não utilize se a data tiver passado o último dia do mês indicado.
- 3 Lave bem as mãos com água e sabão.
- 4 Verifique de novo o rótulo do frasco para se certificar de que está a utilizar o medicamento certo. A solução tem de estar transparente e incolor. Caso contrário, utilize outro frasco e informe o seu médico ou farmacêutico.
- 5 Remova a tampa de plástico do frasco, expondo a rolha com o círculo de borracha interior.

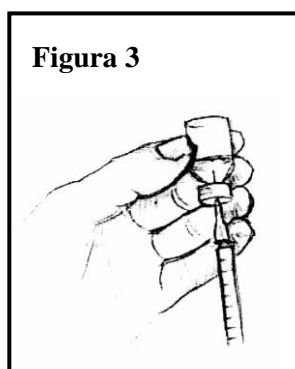
6. Utilize uma compressa com álcool para limpar a parte de borracha da rolha. Não toque na rolha com as mãos.
7. Pegue na seringa estéril. Observe as marcas numeradas na seringa. Cada marca (0,1, 0,2, 0,3, etc.) representa um décimo de mililitro (0,1 ml). Com a proteção da agulha colocada, puxe o êmbolo e encha a seringa com ar até ao nível (número de mililitros) indicado pelo seu médico. **Ver Figura 1.**



8. Retire a proteção da agulha a direito. Com o frasco apoiado numa superfície plana, insira a agulha no frasco, a direito, através da rolha de borracha.
9. Empurre o êmbolo da seringa para baixo, para injectar o ar no frasco. **Ver Figura 2.**



10. Segurando no frasco e na seringa, vire o frasco de modo a ficar invertido. Ajuste a posição da seringa de modo a que a ponta da agulha fique ligeiramente acima da rolha de borracha, mas ainda dentro da solução. **Ver Figura 3.**



11. Puxe lentamente o êmbolo para introduzir a solução na seringa, enchendo-a até ao nível (número de mililitros) indicado pelo seu médico. Se surgirem bolhas na seringa, empurre a solução lentamente de volta para dentro do frasco e volte a puxar a solução.
12. Retire a agulha do frasco. Não pouse a seringa nem deixe que toque em nada.
13. Reponha a proteção sobre a agulha. Pouse a seringa sobre uma superfície plana e limpa.
14. Pode restar uma pequena quantidade de solução no frasco. Este deve ser devolvido à farmácia para ser devidamente eliminado.



NOTA: O frasco de Ceplene contém uma quantidade maior para facilitar a extracção de uma dose única de 0,5 mL.

15. Volte a verificar a seringa para se certificar de que retirou a quantidade correcta.

16. Pegue na seringa e siga as “INSTRUÇÕES DE INJEÇÃO” descritas em seguida.

## INSTRUÇÕES DE INJEÇÃO

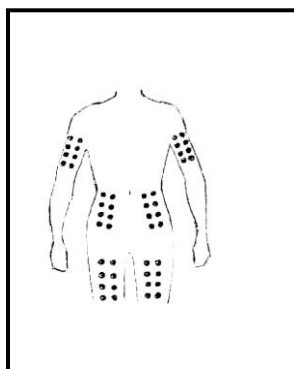
Normalmente, irá injetar duas doses de 0,5 mL num dia, a menos que o seu médico lhe tenha prescrito uma dose mais baixa.

Para a injeção, irá precisar do seguinte:

- 1 seringa preparada para a injeção de IL-2 (consultar o folheto informativo da IL-2 e as instruções do seu médico quanto à dose).
- 1 seringa preparada com Ceplene.
- Compressa(s) com álcool.
- Um temporizador, cronómetro ou relógio com ponteiro dos segundos.
- Um recipiente à prova de perfuração para poder eliminar as seringas em segurança.

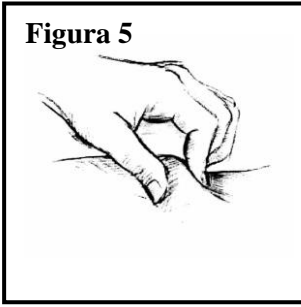
## Método

1. Escolha um lugar confortável e bem iluminado para se sentar e onde possa recostar-se. Coloque as seringas pré-preparadas com IL-2 e Ceplene e uma compressa com álcool aberta num local onde seja fácil aceder-lhes. Para a sua segurança, é muito importante estar sentado num lugar onde possa recostar-se para trás ou deitar-se quando administra as injeções.
2. Injete a IL-2 conforme foi instruído.
3. Espere 1 a 3 minutos.
4. Escolha o local onde irá injetar o Ceplene. Pode escolher o interior ou exterior das coxas, braços ou barriga. **O Ceplene e a IL-2 não podem ser injetados na mesma região.** Por exemplo, se injetou IL-2 no braço esquerdo, pode injetar Ceplene na coxa esquerda ou direita, na barriga ou no braço direito. Varie sempre o local onde se injeta. Para os locais de injeção possíveis, **ver a Figura 4.**



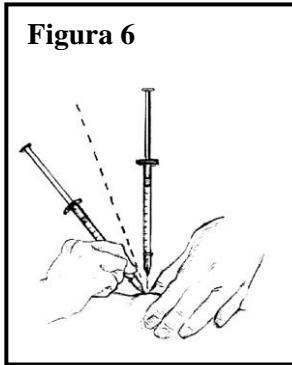
5. Certifique-se de que a zona de pele que escolhe está exposta. Use uma compressa com álcool para a limpar. Deixe a área secar durante 10 segundos.
6. Pegue numa prega da pele limpa entre o polegar e o indicador, sem apertar. **Ver Figura 5.**

**Figura 5**



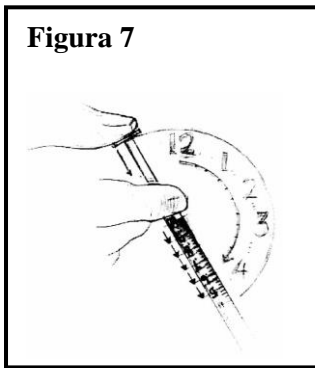
7. Posicione a agulha na vertical (90°) ou a um ângulo de 45° com a pele e, com um movimento rápido, insira-a sob a pele à profundidade máxima possível. A agulha tem de ficar inserida sob a pele, mas não num vaso sanguíneo por baixo da pele. **Ver Figura 6.**

**Figura 6**



8. Puxe ligeiramente o êmbolo para trás. **Se aparecer sangue, não injete o Ceplene, pois a agulha perfurou um vaso sanguíneo.** Retire a seringa e elimine-a conforme instruído. Prepare instrumentos e medicamento novos e recomece o procedimento, mesmo que tenham passado 3 minutos desde a injeção de IL-2.
9. Observe as marcas numeradas em cada seringa. Cada marca (0,1, 0,2, 0,3, etc.) representa um décimo de mililitro (0,1 mL).
10. Empurre o êmbolo da seringa e injete um décimo de mililitro (0,1 mL) a cada minuto, ou mais devagar caso o seu médico assim tenha indicado. **Ver Figura 7.**

**Figura 7**



11. **Nunca injete Ceplene mais depressa, nem o injete todo de uma vez.**
12. Quando a seringa estiver vazia, retire a agulha da pele.
13. Aplique uma pressão ligeira com a compressa com álcool, sobre o local da injeção, sem esfregar.
14. **Permaneça sentado ou deitado durante 20 minutos** após a injeção de Ceplene.
15. Elimine a seringa no recipiente à prova de perfuração conforme instruído.