

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de 0,5 ml soluție conține diclorhidrat de histamină 0,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție apoasă, limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul de întreținere cu Ceplene este indicat pentru pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA) în primă remisie tratați concomitent cu interleukină 2 (IL-2). Eficacitatea Ceplene nu a fost pe deplin demonstrată la pacienți cu vârsta peste 60 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul de întreținere cu Ceplene trebuie instituit după finalizarea tratamentului de consolidare la pacienții aflați în tratament cu IL-2, sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a leucemiei mieloide acute.

Doze

Pentru instrucțiuni privind administrarea Ceplene în asociere cu IL-2, vezi dozele mai jos.

Interleukină-2 (IL-2)

IL-2 se administrează de 2 ori pe zi sub formă de injecții subcutanate cu 1-3 minute înainte de administrarea Ceplene; fiecare doză de IL-2 este de 16 400 UI/kg (1 µg/kg).

Interleukina-2 (IL-2) se comercializează sub formă de IL-2 recombinantă; aldesleukină. Eliberarea și recomandările privind păstrarea de la pct. 6.6, sunt specifice aldesleukinei.

Ceplene

Un volum de 0,5 ml soluție este suficient pentru o singură doză (vezi pct. 6.6).

Ceplene se administrează la 1 până la 3 minute după fiecare injecție cu IL-2. Fiecare doză de 0,5 ml Ceplene se injectează încet, timp de 5-15 minute.

Cicluri de tratament

Ceplene și IL-2 se administrează în 10 cicluri de tratament: fiecare ciclu constă dintr-o perioadă de tratament de 21 zile (3 săptămâni), urmată de o perioadă fără tratament de trei sau șase săptămâni. Pentru ciclurile 1-3, fiecare ciclu constă dintr-o perioadă de 3 săptămâni de tratament, urmată de o perioadă de 3 săptămâni fără tratament. Pentru ciclurile 4-10, fiecare ciclu constă dintr-o perioadă de 3 săptămâni de tratament, urmată de o perioadă de 6 săptămâni fără tratament.

Dozele recomandate sunt prezentate în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1: Pentru ciclurile 1-3 de tratament cu Ceplene și IL-2

Săptămâna numărul (s)*			Tratamentul*
Ciclul 1	Ciclul 2	Ciclul 3	
s.1 până la s.3 (zilele 1-21)	s.7 până la s.9 (zilele 1-21)	s.13 până la s.15 (zilele 1-21)	IL-2 16 400 UI/kg urmată de 0,5 ml Ceplene. De două ori pe zi.
s.4 până la s.6	s.10 până la s.12	s.16 până la s.18	Fără tratament (3 săptămâni)

*a se vedea modificările de dozare pentru prevederi referitoare la modificarea dozelor și a schemei de administrare

Tabelul 2: Pentru ciclurile 4-10 de tratament cu Ceplene și IL-2, la fel ca în Tabelul 1 de mai sus, cu excepția numărului de cicluri și a duratei perioadelor fără tratament

Săptămâna numărul (s)*							Tratamentul*
Ciclurile							
4	5	6	7	8	9	10	
s.19 până la s.21	s.28 până la s.30	s.37 până la s.39	s.46 până la s.48	s.55 până la s.57	s.64 până la s.66	s.73 până la s.75	IL-2 16400 UI/kg urmată de 0,5 ml Ceplene. De două ori pe zi.
s.22 până la s.27	s.31 până la s.36	s.40 până la s.45	s.49 până la s.54	s.58 până la s.63	s.67 până la s.72	s.76 până la s.81	Fără tratament (6 săptămâni)

*a se vedea modificările de dozare pentru prevederi referitoare la modificarea dozelor și a programului de administrare

Modificări ale dozei

Pacienții trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse simptomatice așteptate și modificările de laborator asociate cu acest tratament. Dacă este necesar, dozele de Ceplene și de IL-2 se modifică pe baza toleranței individuale la tratament. Se recomandă ajustarea dozelor la începutul tratamentului. Reducerea dozelor poate fi temporară sau permanentă.

În cazul apariției reacțiilor toxice specifice Ceplene (de exemplu hipotensiune arterială, cefalee), durata timpului de injecție poate fi crescută de la 5 minute la maxim 15 minute.

Pentru pacienții care prezintă evenimente de toxicitate de gradul 1

Nu se recomandă modificarea dozei, cu excepția toxicității neurologice de grad 1 și a dermatitei toxice generalizate de grad 1. Pentru dozele recomandate în cazul acestor evenimente toxice de gradul 1, consultați secțiunile relevante de mai jos:

Pentru pacienții care prezintă toxicitate neurologică de gradul 1-4

- pentru toxicitatea de gradul 1 până la 3, tratamentul trebuie întrerupt până la atingerea unui eveniment de toxicitate de gradul 0. Ulterior, tratamentul trebuie reinstaurat cu reducerea de 20% a dozelor, atât pentru Ceplene, cât și pentru IL-2.
- pentru toxicitatea de gradul 4, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pentru pacienții cu dermatită toxică generalizată de gradul 1-4

- pentru toxicitatea de gradul 1, tratamentul se amână cu 48 ore sau până când toate simptomele au fost rezolvate. Tratamentul se reia apoi cu doza întreagă de Ceplene, dar reducând dozele de IL-2 cu 20%.
- pentru toxicitatea de gradul 2, dozele de IL-2 se reduc la 50%, revenindu-se la dozajul complet doar dacă simptomele nu reapar. Dozele de Ceplene și IL-2 trebuie administrate la interval de 60 minute, care se menține pe parcursul întregului tratament.
- pentru toxicitatea de grad 3 sau 4, tratamentul trebuie întrerupt și nu se reia decât după ce evenimentele nu au fost rezolvate. Tratamentul trebuie reluat numai după evaluarea raportului risc/beneficiu pentru pacient.

Pentru pacienții care prezintă toxicitate de grad 2 (inclusiv funcția cardiacă, renală, hepatică)

- tratamentul trebuie întrerupt până la revenirea la gradul 1
- timpul de injectare a dozei de Ceplene trebuie extins la maxim 15 minute.
- pentru toxicitatea cardiacă, hepatică sau renală, doza se reduce cu 20% atât pentru Ceplene cât și pentru IL-2.

Pentru pacienții care prezintă toxicitate de grad 3 sau 4 (inclusiv hipotensiune arterială, aritmii)

- tratamentul trebuie întrerupt până la rezolvarea evenimentului. Se poate lua în considerare o întârziere maximă a unui ciclu de tratament pentru rezolvarea evenimentelor de gradul 3 și 4.

Pentru hipotensiune arterială persistentă, cefalee, aritmie, toxicitate cardiacă, hepatică și renală

- timpul de injectare a dozei de Ceplene trebuie extins la maxim 15 minute.
- doza se reduce cu 20% atât pentru Ceplene cât și pentru IL-2.

Stările febrile

- IL-2 trebuie întrerupt pentru 24 ore, apoi se reia cu doza redusă cu 20%

Valori anormale ale leucogramei

- dozele de IL-2 se reduc cu 20% pe tot restul ciclului de tratament, iar dacă valorile anormale ale leucogramei reapar în următorul ciclu de tratament, se recomandă reducerea permanentă a dozelor de IL-2.

Dermatită toxică localizată

- tratamentul trebuie întrerupt până la rezolvarea simptomelor. Tratamentul poate fi reluat prin administrarea de Ceplene în doza completă și IL-2 la 50%.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Eficacitatea Ceplene nu a fost pe deplin demonstrată la pacienți cu vârsta peste 60 ani.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot fi mai sensibili la efectele de scădere a tensiunii arteriale ale Ceplene. Cu toate că gradul de insuficiență renală nu a putut fi corelat cu disponibilitatea farmacocinetică a Ceplene, este recomandată administrarea cu prudență a acestui medicament la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, reducerea dozei de Ceplene nu este obligatorie la toți pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Ceplene trebuie folosit cu prudență în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2). Concentrațiile plasmatice de Ceplene sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și aceste grupuri de pacienți prezintă mai frecvent tahicardie și hipotensiune arterială după administrarea Ceplene, decât cei cu funcția hepatică normală sau ușor deteriorată. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice ale substanței nu au avut un rol predictiv pentru reacțiile adverse, iar reacțiile adverse nu au putut fi bine corelate cu gradul de expunere la medicament. Nu se recomandă ajustarea de rutină a dozelor de Ceplene la pacienții cu insuficiență hepatică, dar este recomandată utilizarea cu prudență a Ceplene la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ceplene la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ceplene se administrează numai pe cale subcutanată.

După 1 până la 3 minute după terminarea administrării subcutanate a IL-2, Ceplene trebuie administrat prin injecție subcutanată lentă, astfel încât viteza de administrare să nu depășească 0,1 ml (0,1 mg diclorhidrat de histamină) pe minut. De obicei, durata administrării a 0,5 ml Ceplene este de 5 minute. Pentru a reduce potențialele reacții adverse, durata administrării poate fi prelungită la maxim 15 minute; vezi mai jos. Ceplene poate fi administrat cu ajutorul unei pompe de perfuzie ambulatorii prin seringă sau prin injecție subcutanată controlată manual, cu ajutorul unei seringi prevăzute cu un cronometru.

Prima doză din primul ciclu de tratament cu Ceplene și IL-2, se administrează în prima zi în clinică sub supravegherea directă a medicului. Monitorizarea pacientului în prima zi trebuie să includă semnele vitale, inclusiv pulsul, tensiunea arterială și frecvența respirației. Dacă pacientul prezintă o schimbare semnificativă a semnelor vitale, medicul trebuie să evalueze starea pacientului și să continue să monitorizeze semnele vitale; acești pacienți trebuie monitorizați în timpul tratamentelor ulterioare.

Injecțiile ulterioare de Ceplene pot fi autoadministrate la domiciliu de către un pacient care demonstrează o bună înțelegere a măsurilor de precauție necesare și care a demonstrat abilități adecvate de injecție.

Este de preferat ca injecțiile să fie administrate în prezența unei persoane adulte membru al familiei, un prieten sau un alt furnizor de îngrijiri medicale, care este capabil să răspundă corespunzător în cazul apariției semnelor și simptomelor de hipotensiune arterială.

Regiunile anatomice adecvate administrării sunt coapsele și abdomenul. Ceplene nu se administrează în aceeași regiune cu IL-2.

Între cele două doze zilnice de IL-2 și Ceplene trebuie să existe un interval de minim 6 ore. Pacientul trebuie să rămână în repaus timp de 20 minute după injecția Ceplene.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea interleukina-2 (aldesleukină) înainte de administrare, vezi RCP pentru IL-2 disponibil comercial.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu funcție cardiacă compromisă semnificativ, de exemplu cei cu insuficiență cardiacă NYHA III/IV.
- Pacienții aflați sub tratament sistemic cu corticosteroizi, clonidină sau blocante ale receptorilor H₂.
- Pacienții la care s-a efectuat un transplant alogenic de celule stem.
- În timpul sarcinii.
- Pe perioada alăptării.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ceplene se administrează la 1-3 minute după administrarea IL-2 și nu în același timp cu aceasta. Injecția subcutanată sau intravasculară rapidă poate avea ca efect hipotensiune arterială severă, tahicardie sau sincopă.

Tratamentul cu Ceplene în asociere cu IL-2 trebuie folosit cu precauție la pacienții cu funcție cardiacă necompensată. Pacienții cu afecțiuni cardiace trebuie evaluați pentru fracția de ejeecție ventriculară și funcția peretelui prin ecocardiografie sau test de stres din medicina nucleară, și apoi tratați cu prudență.

Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru depistarea posibilelor complicații clinice induse de hipotensiunea arterială sau hipovolemie. Ceplene trebuie administrat în condiții de spitalizare, sub supravegherea medicului, în prima zi a primului ciclu de tratament. Monitorizarea pacientului în prima zi trebuie să includă semnele vitale, inclusiv pulsul, tensiunea arterială și frecvența respirației.

Monitorizarea pacientului pe parcursul următoarelor zile sau cicluri de tratament ar trebui realizată atât timp cât persistă modificări semnificative ale parametrilor vitali în timpul administrării Ceplene. Dacă se observă hipotensiune arterială semnificativă sau simptome asociate în ciclurile ulterioare de tratament, trebuie inițiată reducerea dozei și, dacă este necesar, administrarea în spital până când răspunsul la tratament permite administrarea la domiciliu.

Se recomandă prudență la pacienții cu oricare dintre următoarele: boală arterială periferică simptomatică, antecedente de boală ulceroasă sau boală ulceroasă activă esofagiană sau gastro-duodenală cu sângerări anterioare, afecțiuni renale clinic semnificative sau accident vascular cerebral în ultimele 12 luni. Dacă este cazul, trebuie luat în considerare tratamentul concomitent cu un inhibitor al pompei de protoni.

Pacienții care au prezentat infecții semnificative clinic pentru care s-au utilizat antibiotice, antifungice sau antivirale sau care au parcurs un tratament antiinfecțios cu mai puțin de 14 zile înainte de începerea tratamentului trebuie tratați cu prudență, cu excepția cazurilor în care antibioterapia a fost instituită în scop profilactic.

Se recomandă prudență în cazul pacienților care au în antecedente boli autoimune (inclusiv lupus eritematos sistemic, boală inflamatorie intestinală, psoriazis sau poliartrită reumatoidă). Se recomandă monitorizarea rezultatelor analizelor de laborator, inclusiv testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui.

Se recomandă prudență în cazul pacienților tratați cu următoarele medicamente (vezi pct. 4.5):

- Beta-blocante sau alte medicamente antihipertensive.

- Blocante ale receptorilor H₁ sau neuroleptice (antipsihotice) cu proprietăți H₁-blocante.
- Antidepresive triciclice care pot avea proprietăți blocante asupra receptorilor H₁ și H₂.
- Inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO) precum și antimalarice sau antitripanosomiazice.
- Blocante neuromusculare, analgezice opioide și unele substanțe de contrast.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Doza diferă când Ceplene este folosit în terapie asociată cu IL-2, prin urmare se recomandă consultarea Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP-ul) pentru IL-2 și observarea interacțiunilor medicamentului respectiv.

Folosirea antagoniștilor receptorilor H₂ cu structuri imidazolice similare histaminei, de exemplu cimetidină, corticosteroizii sistemici sau clonidină, este contraindicată pe parcursul tratamentului cu Ceplene (vezi pct. 4.3).

Beta-blocantele și alte antihipertensive trebuie utilizate cu prudență pe parcursul tratamentului cu Ceplene. Administrarea concomitentă a medicamentelor cu efecte cardiotoxice sau de scădere a tensiunii arteriale poate mări toxicitatea Ceplene.

Se recomandă evitarea utilizării antihistaminicelor blocante ale receptorilor H₁ sau neurolepticelor (antipsihoticelor) cu proprietăți blocante ale receptorilor H₁, deoarece acestea pot scădea eficacitatea Ceplene.

Antidepresivele triciclice pot avea proprietăți blocante asupra receptorilor H₁ și H₂, motiv pentru care ar trebui evitate.

Inhibitorii de monoaminooxidază (MAO), medicamentele antimalarice și antitripanosomiazice pot modifica metabolizarea Ceplene, prin urmare trebuie evitate (vezi pct. 4.4).

S-a observat că blocantele neuromusculare, analgezicele opioide și diferitele substanțe de contrast pot induce eliberarea de histamină endogenă, motiv pentru care, în cazul pacienților care urmează să parcurgă intervenții chirurgicale sau anumite proceduri diagnostice, trebuie luat în considerare efectul aditiv al Ceplene înaintea începerii procedurilor respective (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Femeile cu potențial fertil și bărbații activi sexual trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ceplene și IL-2.

Sarcina

Pentru Ceplene, nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea sa la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, însă doar în cazul dozelor maternotoxice, și nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Este contraindicată folosirea Ceplene în asociere cu IL-2 în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă histamina se excretă în laptele matern, la om. Nu s-a studiat excreția histaminei în lapte, la animale, dar se știe că la șobolani la începutul perioadei de alăptare în cazul dozelor maternotoxice apar efecte toxice ușoare la pui (vezi pct. 5.3). În timpul alăptării, Ceplene nu trebuie utilizat în asociere cu IL-2.

Se recomandă consultarea Rezumatului caracteristicilor produsului pentru IL-2 pentru informații privind efectele acestuia asupra sarcinii și alăptării.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele Ceplene asupra fertilității. Studiile la animale au demonstrat faptul că Ceplene nu afectează fertilitatea, cu excepția unei scăderi minore a nidării și numărului fetușilor viabili (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ceplene are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Administrarea Ceplene poate cauza hipotensiune arterială care poate avea ca rezultat amețeli, stare de confuzie sau tulburări de vedere. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje timp de minim o oră după administrarea Ceplene.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La majoritatea pacienților din studiile privind LMA, reacțiile adverse raportate au fost cel puțin posibil legate de administrarea IL-2 și Ceplene.

Cele mai frecvente reacții adverse apărute la 30% sau mai multe dintre cazurile tratate cu IL-2 și Ceplene (enumerare în ordinea descrescătoare a frecvenței) au fost: hiperemie facială tranzitorie, cefalee, fatigabilitate, granulom la nivelul locului de injectare, febră și eritem la nivelul locului de injectare.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil legate de tratamentul cu doze mici de IL-2 și Ceplene în studiile privind LMA (n=280 pentru brațul de tratament asociat IL-2 și Ceplene) sunt enumerate în continuare pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele au fost definite ca fiind foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	infecții ale tractului respirator superior	Foarte frecvente
	pneumonie	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	eozinofilie, trombocitopenie	Foarte frecvente
	leucopenie neutropenie	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	anorexie	Frecvente
Tulburări psihice	insomnie	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee, amețeli, disgeuzie	Foarte frecvente
Tulburări cardiace	tahicardie	Foarte frecvente
	palpitații	Frecvente
Tulburări vasculare	hiperemie facială tranzitorie, hipotensiune arterială	Foarte frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse, dispnee	Foarte frecvente
	congestie nazală	Frecvente

Tulburări gastro-intestinale	greață, dispepsie, diaree	Foarte frecvente
	vărsături, dureri localizate în etajul abdominal superior, xerostomie, gastrită, distensie abdominală	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată tranzitorie	Foarte frecvente
	eritem, hipersudorație, transpirații nocturne,	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralгии, mialгии	Foarte frecvente
	dureri ale membrelor, dorsalгии	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	granulom la nivelul locului de injectare, fatigabilitate, febră, eritem la nivelul locului de injectare, senzația de cald, reacție locală la locul injectării, prurit la nivelul locului de injectare, sindrom pseudogripal, frisoane, inflamație și durere la nivelul locului de injectare	Foarte frecvente
	urticarie, echimoze, erupție cutanată tranzitorie la nivelul locului de injectare, precum și tumefiere locală, stare de slăbiciune, dureri toracice	Frecvente

Alte studii oncologice (privind tumori aflate în stadiu avansat)

Asocierea Ceplene cu doze mici de IL-2 a fost investigată în alte studii clinice, dozele administrate fiind diferite (diclorhidrat de histamină 1 mg, de două ori pe zi), precum și cu doze mici de IL-2 și interferon alfa. Apariția următoarelor reacții adverse, altele decât cele enumerate mai sus a fost considerată ca fiind cel puțin posibil legată de medicamentul studiat:

Sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatic	anemie	Frecvente
Tulburări endocrine	hipotiroidism	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului alimentar	Foarte frecvente
	deshidratare	Frecvente
Tulburări psihice	anxietate	Foarte frecvente
	depresie	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	parestezii	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	vertij	Frecvente
Tulburări vasculare	bufeuri	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	wheezing	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	constipație, distensie abdominală, stomatită	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	xerodermie	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	stare generală alterată, edeme periferice	Foarte frecvente
	fibroză la nivelul locului de injectare, durere locală	Frecvente
Investigații	scădere ponderală	Foarte frecvente

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu / risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Administrarea Ceplene sau a IL-2 prin perfuzie rapidă sau la nivelul vaselor sanguine, la doze mai mari decât cele aprobate, poate exacerba reacțiile adverse asociate cu Ceplene.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulante, alte imunostimulante, codul ATC: L03AX14.

Mecanism de acțiune

Asocierea Ceplene/IL-2 este o entitate imunoterapeutică care are ca scop inducerea distrugerii mediate imun a celulelor maligne reziduale din leucemia mieloidă acută prevenind, astfel, recidiva leucemiei. Rolul Ceplene este de a proteja limfocitele, în special celulele NK și celulele T, care sunt responsabile de distrugerea mediată imun a celulelor leucemice reziduale. Rolul IL-2 este de a potența funcționarea celulelor NK și a limfocitelor T prin activarea proprietăților antileucemice ale acestor celule și prin mărirea acestor populații de celule prin inducerea fazei proliferative a ciclului celular.

Efecte farmacodinamice

Mecanismul prin care Ceplene sporește funcția antileucemică a limfocitelor în LAM nu este complet stabilit; se presupune că este vorba de inhibarea speciilor de oxigen reactive (SOR sau a „radicalilor de oxigen liberi”), sintetizați de monocite/macrofage și granulocite. SOR limitează efectele antileucemice ale activatorilor limfocitari cum sunt IL-2, prin inițierea fenomenelor de disfuncție și moartea celulară prin apoptoză a celulelor NK și T. Ceplene inhibă NADPH oxidaza care inițiază formarea și eliberarea de SOR de la nivelul fagocitelor. Prin inhibarea oxidazei și scăderea producției de SOR, Ceplene protejează celulele NK activate de IL-2 și celulele T de inhibarea și apoptoza indusă de radicalii liberi de oxigen. Administrarea asociată Ceplene și IL-2 are ca scop optimizarea funcțiilor antileucemice ale celulelor NK și limfocitelor T.

Eficacitatea și siguranța clinică

Există două studii clinice care au evaluat utilizarea Ceplene în menținerea remisiunii LMA la pacienții adulți. Studiul LMA-1 a fost unul explorator, înrolând 39 pacienți cu LMA în remisiune pentru a determina doza și fezabilitatea asocierii Ceplene cu IL-2. Rezultatele acestui studiu pilot au fost folosite pentru a concepe și implementa un studiu clinic multinațional de faza a treia. Studiul clinic randomizat de faza a treia (0201) a comparat terapia Ceplene+IL-2 cu lipsa oricărui tratament la 261 pacienți aflați la prima remisiune (CR1) și la un alt grup de 59 pacienți aflați în remisiune după recădere (CR>1). Pentru pacienții CR1, durata mediană a intervalului de supraviețuire fără leucemie a crescut de la 291 zile (9,7 luni) la 450 zile (15 luni) în urma tratamentului Ceplene/IL-2 comparativ cu lipsa tratamentului de întreținere (ITT, p=0,01 n=261). Numărul pacienților CR1 fără manifestări leucemice timp de 3 ani a fost de 40% după Ceplene+IL-2 comparativ cu 26% dintre pacienții cărora nu li s-a administrat acest tratament (p=0,01).

Copii și adolescenți

Ceplene este indicat utilizării la adulți. Nu există date disponibile cu privire la proprietățile farmacodinamice la copii cu vârsta sub 18 ani.

Acest medicament a fost autorizat în ‘condiții excepționale’. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Histamina se absoarbe rapid după injectarea subcutanată. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ 10 minute după sfârșitul administrării subcutanate. Concentrațiile histaminei și parametrii farmacocinetici au variat de la un studiu la altul, precum și între grupurile de voluntari sănătoși și pacienți.

Distribuție

În rândul pacienților, s-a constatat un grad mai mare de variabilitate privind expunerea sistemică, în comparație cu subiecții sănătoși. Expunerea sistemică totală la Ceplene a fost mai mare la pacienți comparativ cu subiecții sănătoși. Cu toate acestea, această diferență nu a fost semnificativă statistic. Nu se cunoaște dacă histamina traversează placenta.

Metabolizare/Eliminare

Histamina este metabolizată la nivel renal, hepatic precum și în alte țesuturi. Principalele enzime implicate în metabolizarea histaminei sunt HNMT (histamin-N-metiltransferaza) și DAO (diamin oxidaza). Metaboliții sunt eliminați mai ales în urină. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost 0,75 până la 1,5 ore în cazul pacienților.

Nu există efecte semnificative ale vârstei sau greutatei corporale asupra proprietăților farmacocinetice ale histaminei. Clearance-ul Ceplene este aproape de două ori mai mare la femei, ceea ce are ca rezultat o expunere sistemică mult mai mică decât în cazul persoanelor de sex masculin.

Insuficiență renală

Farmacocinetica histaminei în cazul voluntarilor sănătoși, cu funcție renală normală, a fost similară cu cea a voluntarilor cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. În cazul subiecților cu insuficiență renală severă, s-a observat scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice la concentrații plasmatică ale histaminei care nu au determinat scăderea semnificativă a tensiunii arteriale la alți subiecți. De aici rezultă că subiecții cu insuficiență renală severă pot fi mai sensibili la efectele de reducere a tensiunii arteriale ale histaminei exogene decât subiecții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau cu funcție renală normală. Cu toate că gradul de afectare renală are efect redus asupra biodisponibilității histaminei, administrarea acesteia la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie realizată cu prudență.

Insuficiență hepatică

S-a efectuat un studiu clinic cu scopul de a măsura parametrii farmacocinetici ai histaminei la voluntari cu funcție hepatică normală, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă. Nu s-au găsit diferențe semnificative clinic în ceea ce privește parametrii de siguranță sau farmacodinamici. Concentrațiile histaminei plasmatică au fost foarte variabile, fiind considerabil mai mari în grupul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (valorile mediane au fost de 10, respectiv de 5 ori mai mari decât cele ale voluntarilor cu funcție hepatică

normală). Pacienții cu insuficiență hepatică de orice grad pot prezenta tahicardie sau hipotensiune arterială timp de 30-60 minute după administrarea Ceplene+IL-2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, toleranța locală și genotoxicitatea. În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al Ceplene.

Diclorhidratul de histamină nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri în doze care au condus la expuneri sistemice de sute de ori mai mari decât expunerea clinică. În cazul femelelor de șobolan cărora li s-au administrat doze din perioada de împerechere și până în ziua a 7-a de gestație, a fost observat un număr ușor mai redus de nidări și feți viabili, dar fără vreo corelație doză-răspuns, procentele de incidență aflându-se în intervalul control. Studiile privind dezvoltarea în perioada peri-postnatală au demonstrat că dozele mari de diclorhidrat de histamină au determinat toxicitate maternă, puiul prezentând manifestări toxice pe perioada de alăptare (un număr mai mic de pui au supraviețuit până în ziua 21 față de numărul de pui alăptați în a 4-a zi), dar nu și după înțarcare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, solvenți sau soluții perfuzabile.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I cu capacitatea de 2 ml, închis cu un capac din cauciuc bromobutilic și capsă din aluminiu, conținând 0,5 ml soluție (0,70 ml incluzând volumul suplimentar).

Fiecare cutie conține 14 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ceplene

Flacoanele conțin 0,70 ml soluție (incluzând volumul suplimentar) pentru a facilita extragerea substanței necesare pentru o doză unică de 0,5 ml.

Pacienții trebuie să primească seringi acoperite cu un capac din polipropilenă și sunt instruiți să extragă 0,5 ml soluție în seringă.

Soluția trebuie verificată vizual înainte de utilizare pentru a detecta orice particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Interleukină-2 (IL-2; aldesleukină)

IL-2 diluată distribuită în seringi de tuberculină din polipropilenă cu capac va fi preparată de către farmacist în condiții aseptice controlate și depozitată la frigider la temperaturi de 2°C - 8°C.

Pentru instrucțiuni privind **reconstituirea** inițială și diluarea ulterioară la 200 µg/ml de interleukină-2 (aldesleukină) înainte de administrare, vezi RCP pentru IL-2 disponibil în comerț.

Instrucțiuni privind eliberarea IL-2 (aldesleukină)

IL-2 (aldesleukina) trebuie reconstituită, diluată și distribuită în seringi de tuberculină din polipropilenă cu capac în condiții aseptice de către farmacist, în funcție de greutatea corporală a fiecărui pacient (vezi schema de administrare pentru aldesleukină, mai jos) la doza recomandată de 16 400 UI/kg (1 µg/kg). Poate fi furnizată pacienților pentru administrare la domiciliu o rezervă de seringi de tuberculină preumplute, cu capac, pentru o perioadă de până la două săptămâni, cu mențiunea că seringile trebuie păstrate la frigider la temperaturi de 2°C - 8°C înainte de administrare.

Studiile au demonstrat stabilitatea chimică și sterilitatea aldesleukinei diluate (disponibilă în seringi de tuberculină din polipropilenă cu capac) pentru o perioadă de până la 3 săptămâni când aceasta este preparată în condiții aseptice controlate și păstrate la frigider la 2°C – 8°C.

OBSERVAȚIE: Administrarea aldesleukinei trebuie efectuată în condiții aseptice controlate.

Distribuirea IL-2 diluată (aldesleukină) pentru fiecare pacient

IL-2 diluată (aldesleukina) este în mod aseptice aspirată în seringi de tuberculină din polipropilenă cu capac, sterile, pentru fiecare pacient la o doză de 1 µg/kg, cu un volum de dozaj standard minim de 0,25 mL (50 µg) și o doză maximă de 0,5 mL (100 µg). Volumele de doză în funcție de greutatea pacientului sunt furnizate în tabelul 3 de mai jos. În acest tabel sunt disponibile și volumele necesare pentru situația în care se recomandă o reducere cu 20 % a dozei.

Tabelul 3: Diagrama de administrare pentru IL-2 (aldesleukină)

Greutatea pacientului (kg)	Doza standard (µg)	Volumul* care se injectează (mL)	Reducerea Volumul injectat după reducerea dozei cu 20% (mL)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 și ≤60	60	0,30	0,25
>60 și ≤70	70	0,35	0,30
>70 și ≤80	80	0,40	0,30
>80 și ≤90	90	0,45	0,35
>90 la ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Volumul pentru injectare, valoare rotunjită până la aproximativ 0,05 mL

** Volumele pentru injectare în cazul în care este necesară o reducere de 20%, valori rotunjite astfel încât reducerea reală a dozei variază în intervalul 15%-25%

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/477/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI Data

primei autorizări: 07/10/2008

Data ultimei reînnoiri: 26/07/2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu> .

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c, alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
-----------	--------------------

DAPP va furniza actualizări anuale privind orice informații noi despre eficacitatea și siguranța medicamentului la pacienții cu leucemie mieloidă acută în prima remisie aflați sub tratament concomitent cu interleukină-2 (IL-2).	Anual, simultan cu trimiterea Rapoartelor periodice actualizate privind siguranța
---	---

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă
diclorhidrat de histamină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon de 0,5 ml soluție conține diclorhidrat de histamină 0,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
14 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Numai pentru uz subcutanat.
Se injectează lent pe durata a 5-15 minute.

Inspectați fiecare flacon vizual pentru particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare. Utilizați numai soluția limpede și incoloră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/477/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ceplene

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă
diclorhidrat de histamină
Numai pentru uz subcutanat.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml soluție injectabilă diclorhidrat de histamină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră. Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ceplene și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ceplene
3. Cum să utilizați Ceplene
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ceplene
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ceplene și pentru ce se utilizează

Ceplene aparține unei clase de medicamente denumite imunomodulatoare. Aceste medicamente ajută sistemul imunitar al organismului să înfrunte boli, cum este cancerul, prin îmbunătățirea capacității naturale de luptă împotriva bolilor a sistemului imunitar. Substanța activă din Ceplene este diclorhidratul de histamină; aceasta este identică cu o substanță eliberată în mod normal în organism de către anumite celule. Se folosește împreună cu doze mici de interleukină-2 (IL-2), un alt medicament care ajută sistemul imunitar să lupte împotriva bolilor cum ar fi cancerul.

Ceplene se utilizează pentru pacienții adulți, împreună cu IL-2, pentru a trata un anumit tip de leucemie, denumită leucemie mieloidă acută (LMA) care este un tip de cancer al celulelor măduvei osoase din care se formează celulele sanguine. Se utilizează pentru menținerea remisiunii (perioada pe timpul căreia boala este mai puțin severă sau chiar nedecelabilă). Ceplene împreună cu IL-2 vă vor ajuta sistemul imunitar să atace celulele canceroase rămase după tratamentul oncologic anterior.

Pe parcursul tratamentului, veți folosi întotdeauna IL-2 ȘI Ceplene. Adresați-vă medicului dacă aveți orice întrebări cu privire la Ceplene sau IL-2.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ceplene

Nu utilizați Ceplene

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la histamină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- Dacă aveți probleme grave ale inimii
- Dacă primiți oricare dintre următoarele medicamente:
 - Corticosteroizi, cum sunt prednison sau dexametazonă. Acestea se folosesc pentru inhibarea sistemului imunitar (imunosupresie) și pentru reducerea inflamației.
 - Clonidină, un medicament utilizat pentru a scădea tensiunea arterială mare.
 - H₂-blocante cum sunt cimetidină, ranitidină, famotidină sau nizatidină, folosite în tratamentul ulcerelor gastrice, indigestiei (dispepsiei) sau arsurilor în capul pieptului.
- Dacă ați primit un transplant de celule stem (un fel de transplant de măduvă osoasă) de la un donator.
- Dacă sunteți gravidă.
- Dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizați Ceplene.

Ceplene și IL-2 nu se injectează în același loc și în același timp. IL-2 trebuie injectat mai întâi. Ceplene trebuie injectat la 1 până la 3 minute după injectarea IL-2.

Ceplene trebuie injectat încet în stratul de țesut aflat imediat sub piele (subcutanat), timp de aproximativ 5-15 minute. Injectarea rapidă poate determina o scădere a tensiunii arteriale și poate să inducă o stare de slăbiciune sau chiar leșinul.

Veți începe tratamentul cu Ceplene sub supravegherea medicului în condiții de spitalizare. Trebuie să fiți monitorizat pentru a se verifica modul în care răspundeți la tratament. Medicul dumneavoastră vă va verifica tensiunea arterială, pulsul și funcția respiratorie. Medicul dumneavoastră va efectua, de asemenea, unele teste de sânge în timpul tratamentului.

Dacă ați avut una din următoarele afecțiuni veți fi supravegheat în spital pe parcursul următoarelor zile sau cicluri de tratament:

- ulcere cu sângerări,
- accident vascular cerebral,
- îngustare a arterelor (boală arterială periferică sistemică),
- afecțiuni ale inimii (în cazul afecțiunilor severe ale inimii, vezi mai sus „Nu utilizați Ceplene”),
- istoric de boli autoimune (boli în care sistemul imunitar atacă celulele sau țesuturile proprii, de exemplu lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, boala inflamatorie intestinală sau psoriazisul).

Dacă luați orice alte medicamente menționate în secțiunea "Alte medicamente și Ceplene" sau dacă veți avea o intervenție chirurgicală sau o investigație specială cu raze X care necesită o injecție, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă ați avut o infecție în decurs de 14 zile de la începerea tratamentului, pentru care a trebuit să luați medicamente pentru tratarea infecțiilor (antibiotice, antifungice sau antivirale), medicul dumneavoastră vă va supraveghea îndeaproape.

Dacă aveți probleme cu rinichii, informați-l pe medicul dumneavoastră înaintea începerii tratamentului. Este posibil să apară o scădere a tensiunii arteriale.

Dacă aveți probleme cu ficatul, informați-l pe medicul dumneavoastră înainte începerii tratamentului. Este posibil ca medicul să vă modifice doza de medicament.

Copii și adolescenți

Utilizarea Ceplene nu este recomandată la copii și adolescenți, deoarece nu există informații disponibile despre utilizarea acestui medicament în această grupă de vârstă.

Alte medicamente și Ceplene

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente, vă rugăm să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte începerii tratamentului cu Ceplene. Unele dintre aceste medicamente nu trebuie folosite pe durata tratamentului cu Ceplene sau pot necesita precauții speciale:

- **Corticosteroizi**, cum sunt prednison sau dexametazonă. Acestea se folosesc pentru inhibarea sistemului imunitar (imunosupresie) și pentru reducerea inflamației (vezi mai sus „Nu utilizați Ceplene”).
- **H₂-blocante** cum sunt cimetidină, ranitidină, famotidină sau nizatidină. Acestea sunt utilizate în tratamentul ulcerelor gastrice, indigestiei (dispepsiei) sau arsurilor în capul pieptului (vezi mai sus „Nu utilizați Ceplene”).
- **Antihistaminice** utilizate în tratamentul alergiilor.
- Anumite **antipsihotice** cum sunt clorpromazină, flupentixol, tioridazină, clozapină sau risperidonă. Acestea sunt utilizate în tratamentul afecțiunilor psihice.
- Medicamentele **antidepresive triciclice** cum sunt amitriptilină, imipramină sau **inhibitorii de monoaminooxidază**, de exemplu fenelzină, izocarboxazidă, tranilcipromină sau moclobemidă. Acestea sunt utilizate în tratamentul depresiei.
- **Medicamente folosite în tratamentul malariei sau al bolii somnului.**
- **Beta-blocante**, cum sunt propranolol, metoprolol, atenolol. Acestea sunt folosite pentru angină pectorală sau tulburările de ritm cardiac.
- Orice tratament pentru **tensiune arterială mare** (de exemplu diuretice tiazidice [bendrofluazidă], inhibitorii ECA [captopril], antagoniști ai canalelor de calciu [nifedipină] sau alfa-blocante [prazosin]).

De asemenea, dacă urmează să vi se efectueze o **intervenție chirurgicală** sau o **investigație cu raze X** specială care necesită o injecție, mai întâi asigurați-vă că medicul dumneavoastră știe că primiți Ceplene. Anumite medicamente folosite în timpul intervențiilor chirurgicale (de exemplu blocantele neuromusculare sau analgezicele opioide) sau coloranții utilizați pentru anumite raze X, pot interfera cu acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Nu există informații privind utilizarea Ceplene la femeile gravide. Prin urmare, tratamentul cu Ceplene și IL-2 nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Atât pentru bărbații, cât și pentru femeile care folosesc acest tratament, trebuie utilizată o metodă eficientă de contracepție, deoarece este important să nu conceapă un copil în timpul tratamentului cu Ceplene și IL-2.

Nu se știe dacă Ceplene apare în laptele matern. Ca urmare, Ceplene împreună cu IL-2 nu trebuie utilizate în perioada de alăptare.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje timp de o oră de la administrarea Ceplene, deoarece poate scădea tensiunea arterială, ceea ce poate provoca amețeli, stare de confuzie și vedere încețoșată. Aceasta afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Ceplene

Utilizați întotdeauna Ceplene exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Acest tratament trebuie prescris și supravegheat de către un medic cu experiență în domeniul leucemiei mieloide acute.

Doza recomandată

Deoarece veți utiliza atât IL-2, cât și Ceplene într-un tratament asociat, vi se pun la dispoziție informații privind ambele doze:

Interleukina-2 (IL-2)

IL-2 se injectează de două ori pe zi sub formă de injecție subcutanată (în stratul de țesut situat imediat sub piele) cu 1 până la 3 minute înaintea injectării Ceplene. Fiecare doză se calculează în funcție de greutatea corporală. Medicul dumneavoastră vă va calcula cantitatea exactă și vă va arăta cum se injectează.

Ceplene

Doza uzuală de Ceplene este de 0,5 ml soluție de două ori pe zi administrată sub formă de injecție subcutanată lentă (în stratul de țesut aflat imediat sub piele).

Ceplene trebuie injectat la 1 până la 3 minute după injectarea IL-2.

Ambele medicamente, IL-2 și Ceplene, se injectează de două ori pe zi, cu un interval de minim 6 ore între două administrări.

Perioadele de tratament și pauzele de tratament

Tratamentul cu IL-2 și Ceplene durează 81 săptămâni și este ciclic.

- Pentru primele 18 săptămâni: veți utiliza IL-2 și Ceplene zilnic timp de 3 săptămâni, urmate de o pauză de 3 săptămâni (niciun tratament).
- Pentru următoarele 63 săptămâni: veți utiliza IL-2 și Ceplene zilnic timp de 3 săptămâni, urmate de o pauză de 6 săptămâni (niciun tratament).

Autoinjectarea Ceplene

Medicul dumneavoastră poate decide că este mai simplu să vă injectați singur IL-2 și Ceplene. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor arăta cum să vă injectați singur. Nu încercați să vă injectați singur dacă nu v-a instruit un profesionist calificat.

Este recomandabil ca atunci când vă injectați aceste medicamente să aveți pe cineva alături, ca de exemplu un membru adult al familiei, un prieten sau un furnizor de îngrijiri medicale care vă poate acorda ajutor în cazul în care vă simțiți amețit sau leșinați.

Pentru alte instrucțiuni despre cum să vă injectați singur acest medicament, vă rugăm să citiți secțiunea „INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTOINJECTAREA CEPLENE” de la sfârșitul acestui prospect.

Medicul dumneavoastră s-ar putea să vă recomande folosirea unei seringi cu pompă pentru a asigura injectarea lentă a Ceplene. Dacă folosiți o seringă cu pompă trebuie să respectați atât instrucțiunile de utilizare ale acesteia oferite de către producător cât și recomandările medicului dumneavoastră sau asistentei care v-a instruit pentru tehnica de injectare.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ceplene

Trebuie să folosiți acest medicament exact așa cum vi s-a prescris. Dacă accidental v-ați injectat mai mult decât era necesar, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să utilizați Ceplene

Nu luați nicio doză în plus pentru a compensa dozele uitate. Continuați tratamentul așa cum vi s-a prescris. Dacă ați omis o singură doză într-o zi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă opriți utilizarea Ceplene

Dacă doriți să întrerupeți administrarea Ceplene, trebuie să încercați să vă adresați în prealabil medicului dumneavoastră. Vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră dacă ați încetat administrarea Ceplene din proprie inițiativă.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse observate când se utilizează Ceplene așa cum este descris în acest prospect

Hipotensiune arterială (tensiune arterială mică) poate să apară foarte frecvent și poate duce la amețeli și leșin. Dacă observați o scădere severă a tensiunii arteriale după utilizarea Ceplene vă rugăm să contactați imediat medicul dumneavoastră sau cel puțin înainte de administrarea altor injecții Ceplene.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecții ale tractului respirator superior (căilor respiratorii)
- Creșterea numărului unui anumit tip de celule sanguine albe (eozinofilie) și scăderea numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie)
- Dureri de cap și amețeli
- Modificarea gustului (disgeuzie)
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- Înroșirea feței
- Tuse, lipsă de aer (dispnee)

- Greață, indigestie (dispepsie) și diaree
- Erupecii trecătoare pe piele
- Dureri musculare și articulare (mialgii și artralgii)
- Inflamația și aspectul granulat al pielii la nivelul locului injectării, oboseală, febră (pirexie), înroșirea locului injectării, senzație de căldură, reacție la locul injectării, mâncărimi la locul injectării, simptome asemănătoare gripei, tremurături (frisoane), inflamație și durere la locul injectării

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 din 10 persoane)

- Scăderea numărului de celule albe din sânge (leucopenie)
- Scăderea numărului de un anumit tip de celule albe din sânge (neutropenie)
- Inflamație a plămânilor (pneumonie)
- Pierderea poftelor de mâncare (anorexie)
- Tulburări de somn (insomnie)
- Perceperea propriilor bătăi ale inimii (palpitații)
- Congestie nazală
- Vărsături, dureri localizate în porțiunea de sus a abdomenului (durere abdominală) și uscăciunea gurii
- Inflamație a stomacului (gastrită)
- Balonare (distensie abdominală)
- Înroșirea anormală a pielii (eritem), transpirații abundente (hiperhidroza), transpirații nocturne și mâncărimi (prurit)
- Dureri la nivelul membrelor și dureri de spate
- Urticarie, vânătași, erupții trecătoare la locul de injectare, slăbiciune (astenie) și dureri toracice

Alte reacții adverse observate când Ceplene este utilizat în alte tipuri de tratament

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Piele uscată
- Anxietate
- Senzație generală de disconfort
- Acumulare de fluid în corp, mai ales la nivelul picioarelor (edem)
- Scădere în greutate

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 din 10 persoane)

- Senzația de rotire (vertij)
- Corpul dumneavoastră nu produce suficientă tiroxină, o substanță chimică numită hormon (hipotirozism)
- Scăderea numărului de celule roșii ale sângelui (anemie)
- Pierderea apei din organism (deshidratare)
- Depresie
- Furnicături, înțepături sau amorțeală la nivelul pielii (parestezie)
- Bufeuri
- Respirație șuierătoare
- Constipație, stomac balonat, gură inflamată
- Durere și producția de țesut în exces la nivelul pielii din jurul locului de injectare

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacții adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa

cum este menționat în anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ceplene

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Ceplene după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se congela.

Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule în suspensie și modificări de culoare înainte de administrare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ceplene

- Substanța activă este diclorhidratul de histamină. Un flacon conține diclorhidrat de histamină 0,5 mg în 0,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt apă pentru preparate injectabile și clorură de sodiu, și de asemenea, poate să conțină hidroxid de sodiu și/sau acid clorhidric pentru ajustarea pH-ului.

Cum arată Ceplene și conținutul ambalajului

Ceplene este un lichid limpede, incolor. Este ambalat într-un flacon din sticlă cu un capac din cauciuc de culoare gri cu capsă din aluminiu de culoare albastră.

Ceplene este disponibil în cutii de 14 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Acest medicament a fost autorizat în 'condiții excepționale'. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției pentru Medicamente : <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTO-INJECTAREA CEPLENE

Această secțiune conține informații privind modul în care vă puteți administra o injecție de Ceplene.

Pentru informații generale despre doze și despre cum se utilizează Ceplene și IL-2, vezi pct. 3, „Cum să utilizați Ceplene”

Citiți cu atenție instrucțiunile următoare. Este important să nu încercați să vă administrați singur injecția dacă nu ați fost instruit special de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă nu sunteți sigur cum trebuie să vă administrați singur injecția sau dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Dacă vă simțiți slăbit sau amețit în timpul sau după injecții, informați-l pe medicul dumneavoastră înaintea injectării următoarei doze. Medicul poate dori să mărească timpul necesar pentru administrarea medicamentului, sau vă poate modifica doza.

Va trebui să injectați Ceplene și IL-2 de două ori pe zi pe cale subcutanată (în stratul de țesut aflat imediat sub piele), în conformitate cu instrucțiunile primite de la medic.

Administrați întotdeauna mai întâi IL-2. Ceplene trebuie injectat **după 1 până la 3 minute**.

Ceplene nu trebuie amestecat cu niciun alt produs și nu trebuie diluat.

Medicul dumneavoastră vă va explica cum să preparați și să injectați IL-2.

Este recomandabil ca atunci **când vă injectați Ceplene să aveți pe cineva alături**, de exemplu un membru adult al familiei, un prieten sau alt furnizor de îngrijiri medicale care vă poate ajuta în cazul în care vă simțiți amețit sau leșinați.

PREGĂTIREA PENTRU INJECTAREA CEPLENE

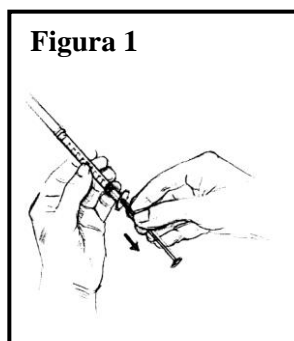
Pentru pregătirea unei doze de Ceplene veți avea nevoie de următoarele:

- 1 flacon soluție Ceplene (0,5 ml)
- 1 seringă sterilă gradată prevăzută cu ac
- 1 tampon cu alcool medicinal

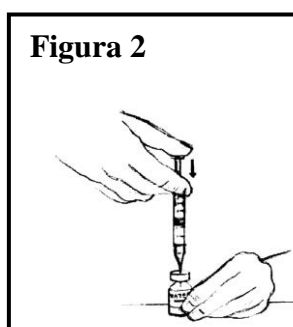
Metoda

1. Scoateți un flacon din cutie. Verificați data de expirare (EXP) de pe eticheta flaconului.
2. Nu utilizați dacă data a depășit ultima zi a lunii menționate.
3. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.
4. Verificați încă o dată eticheta flaconului pentru a fi sigur că luați medicamentul corect. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră. În caz contrar, utilizați un alt flacon și informați medicul dumneavoastră sau farmacistul.
5. Îndepărtați capacul din plastic al flaconului, punând în evidență partea centrală a dopului din cauciuc.

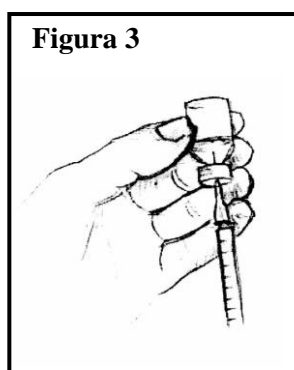
6. Folosiți tamponul cu alcool medicinal pentru a curăța partea din cauciuc a dopului. Nu atingeți dopul cu mâinile.
7. Luați seringă sterilă. Observați numerotarea de pe marginea ei. Fiecare cifră (0,1, 0,2, 0,3 etc.) reprezintă a zecea parte dintr-un mililitru (0,1 ml). Cu acul acoperit, trageți înapoi pistonul seringii lăsând aerul să pătrundă în seringă până la nivelul (numărul de mililitri) indicat de medic. **Vezi Figura 1.**



8. Scoateți capacul acul. Cu flaconul așezat pe o suprafață plană, introduceți acul drept prin dopul de cauciuc, în interiorul flaconului.
9. Apăsăți pistonul seringii în jos pentru a injecta aer în flacon. **Vezi Figura 2.**



10. Apucând atât seringă cât și flaconul, întoarceți flaconul cu capacul în jos. Ajustați seringă în așa fel încât vârful acului să ajungă cu puțin deasupra dopului din cauciuc, dar să atingă soluția. **Vezi Figura 3.**



11. Trageți încet pistonul înspre dumneavoastră pentru a încărca seringă cu lichid până la nivelul (numărul de mililitri) indicat de medic. Dacă apar bule de aer în seringă, împingeți soluția cu ajutorul pistonului încet înapoi în flacon și extrageți din nou soluția.
12. Scoateți acul din flacon. Nu lăsați seringă jos și aveți grijă ca nimic să nu atingă acul.
13. Acoperiți acul cu capacul din plastic. Așezați seringă pe o suprafață plată, curată.
14. S-ar putea să rămână o mică parte din soluție în flacon. Aceasta trebuie returnată farmacistului pentru a fi eliminată.

NOTA: Flaconul de Ceplene conține un exces de soluție pentru a facilita extragerea unei doze unice de 0,5 ml.

15. Verificați încă o dată seringă pentru a vedea dacă ați încărcat cantitatea potrivită.
16. Luați seringă și urmați informațiile „INSTRUCȚIUNI PENTRU INJECTARE”, de mai jos.

INSTRUCȚIUNI PENTRU INJECTARE

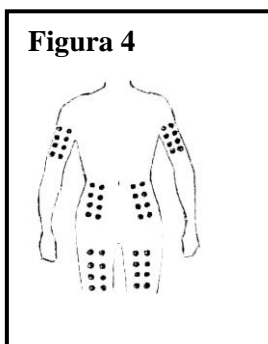
Doza de injectare este de obicei de 0,5 ml de două ori pe zi, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră va prescrie o doză mai mică.

Pentru injectare veți avea nevoie de următoarele:

- 1 seringă pregătită pentru injectarea IL-2 (vezi prospectul pentru IL-2 și indicațiile medicului privind dozele).
- 1 seringă pregătită conținând Ceplene
- Tampon(tampoane) cu alcool medicinal.
- Un cronometru sau un ceas cu secundar.
- Un recipient rezistent la perforare, pentru eliminarea în condiții de siguranță a seringilor utilizate.

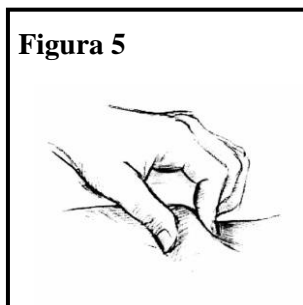
Metoda

1. Găsiți un loc confortabil, bine iluminat să vă așezați și unde să puteți să stați în poziție culcat pe spate. Așezați seringile pregătite anterior cu IL-2 și Ceplene, precum și tamponul cu alcool, pe o suprafață la îndemâna dumneavoastră. Pentru siguranța dumneavoastră, este foarte important să stați într-un loc unde puteți să vă sprijiniți sau să vă culcați, atunci când efectuați injecțiile.
2. Injectați IL-2 după cum ați fost instruit.
3. Așteptați 1 până la 3 minute.
4. Decideți locul unde veți injecta Ceplene. Puteți alege injectarea la nivelul părții interne sau externe a coapselor, brațelor sau abdomenului. **Ceplene și IL-2 nu se injectează în aceeași regiune.** De exemplu, dacă injectați IL-2 în brațul stâng, puteți injecta Ceplene în coapsa dreaptă sau stângă, în abdomen sau în brațul drept. Schimbați de fiecare dată locul de injectare. Pentru locuri posibile de injectare, **vezi Figura 4.**

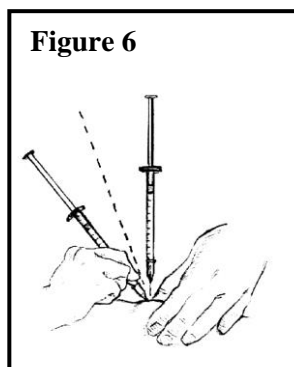


5. Asigurați-vă că zona de piele selectată este neacoperită. Utilizați un tampon cu alcool medicinal pentru a curăța pielea. Lăsați zona respectivă să se usuce timp de 10 secunde.

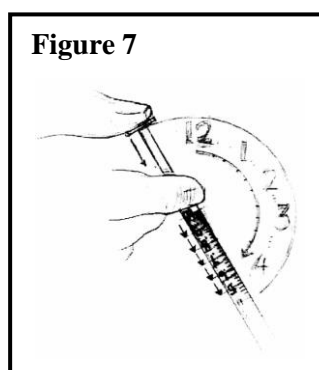
- Prindeți o porțiune din pielea curățată între degetul mare și arătător, fără a strânge prea tare. **Vezi Figura 5.**



- Țineți acul în poziție verticală (90°) sau la un unghi de 45° față de piele și inserați acul în piele cât de mult posibil printr-o mișcare rapidă. Acul trebuie inserat sub piele fără să pătrundă prin vase de sânge. **Vezi Figura 6.**



- Retrageți ușor pistonul. **Dacă apare sânge, nu injectați Ceplene deoarece acul a intrat într-un vas de sânge.** Retrageți seringă și aruncați-o conform instrucțiunilor de eliminare. Folosiți consumabile noi și începeți procedura din nou, chiar dacă au trecut mai mult de 3 minute de la injectarea IL-2.
- Observați numerotarea de pe marginea fiecărei seringi. Fiecare cifră (0,1, 0,2, 0,3 etc.) reprezintă a zecea parte dintr-un mililitru (0,1 ml).
- Apăsăți pistonul și injectați o zecime de mililitru (0,1 ml) pe minut sau mai lent, dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. **Vezi Figura 7.**



- Nu injectați niciodată Ceplene mai rapid sau dintr-o dată.**
- Atunci când seringă este goală, scoateți acul din piele.
- Aplicați o presiune ușoară cu tamponul cu alcool medicinal peste locul de injectare, fără a freca locul respectiv.
- Rămâneți așezat sau culcat timp de 20 minute** după injectarea Ceplene.
- Eliminați seringă în recipientul rezistent la perforare, conform instrucțiunilor.