

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 0,5 ml lösning innehåller 0,5 mg histamindihydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar, färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ceplene underhållsbehandling är indicerad vid samtidig behandling med interleukin-2 (IL-2) för vuxna patienter med akut myeloisk leukemi (AML) i första remission. Ceplenes effekt har inte visats fullständigt hos patienter över 60 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ceplene underhållsbehandling ska ges efter slutförd konsolideringsbehandling till patienter som samtidigt behandlas med IL-2 under överinseende av läkare som har erfarenhet av att behandla akut myeloid leukemi.

Dosering

För doseringsanvisningar för Ceplene i kombination med IL-2, se nedan.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 administreras två gånger dagligen som en subkutan injektion 1 till 3 minuter före administrering av Ceplene. Varje dos IL-2 är 16 400 IE/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) är kommersiellt tillgänglig som en rekombinant IL-2; aldesleukin. Anvisningarna för dispensering och förvaring i avsnitt 6.6 är specifika för aldesleukin.

Ceplene

0,5 ml lösning räcker till en dos (se avsnitt 6.6).

Ceplene administreras 1 till 3 minuter efter varje injektion av IL-2. Varje dos Ceplene på 0,5 ml injiceras långsamt subkutant, under 5-15 minuter (se vidare under "Administreringsmetod").

Behandlingscykler

Ceplene och IL-2 administreras i 10 behandlingscykler: varje cykel utgörs av en behandlingsperiod på 21 dagar (3 veckor) som följs av en tre- eller sexveckors behandlingsfri period.

För cyklerna 1-3 utgörs varje cykel av 3 veckors behandling som följs av en behandlingsfri period på 3 veckor. För cyklerna 4-10 utgörs varje cykel av 3 veckors behandling som följs av en behandlingsfri period på 6 veckor.

Den rekommenderade doseringsregimen visas i tabellerna 1 och 2.

Tabell 1: Behandlingscyklerna 1-3 med Ceplene och IL-2

Vecka nr (v)*			Behandling*
Cykel 1	Cykel 2	Cykel 3	
v1 till v3 (dag 1-21)	v7 till v9 (dag 1-21)	v13 till v15 (dag 1-21)	IL-2 16 400 IE/kg följt av 0,5 ml Ceplene. Två gånger dagligen.
v4 till v6	v10 till v12	v16 till v18	Behandlingsfri period (3 veckor)

*se "Dosjustering" för anvisningar om ändringar av dos och doseringsschema

Tabell 2: För behandlingscyklerna 4-10 med Ceplene och IL-2 gäller samma anvisningar som enligt tabell 1 ovan, med undantag av antalet cykler och viloperiodernas längd

Vecka nr (v)*							Behandling*
Cykler							
4	5	6	7	8	9	10	
v19 till v21	v28 till v30	v37 till v39	v46 till v48	v55 till v57	v64 till v66	v73 till v75	IL-2 16 400 IE/kg följt av 0,5 ml Ceplene. Två gånger dagligen.
v22 till v27	v31 till v36	v40 till v45	v49 till v54	v58 till v63	v67 till v72	v76 till v81	Behandlingsfri period (6 veckor)

*se "Dosjustering" för anvisningar om ändringar av dos och doseringsschema

Dosjustering

Patienterna bör övervakas med avseende på de förväntade symptomatiska biverkningar och förändringar av laboratorievärden som är förknippade med denna behandling. Doserna av Ceplene och IL-2 ska justeras vid behov utifrån enskilda patienters tolerans för behandlingen. Det rekommenderas att dosjusteringar övervägs tidigt i behandlingen. Dosen kan sänkas tillfälligt eller permanent. Om Ceplene-relaterad toxicitet skulle uppträda (t.ex. hypotension, huvudvärk) kan injektionstiden förlängas från 5 minuter till maximalt 15 minuter.

För patienter som upplever toxicitet grad 1

Ingen ändring av doseringsrekommendationerna utom vid neurologisk toxicitet grad 1 och generaliserad toxisk dermatit grad 1. För doseringsrekommendationer vid dessa typer av toxicitet grad 1, se relevanta avsnitt nedan:

För patienter som upplever neurologisk toxicitet grad 1-4

- Vid toxicitet grad 1 till 3 ska behandlingen avbrytas tills toxicitet grad 0 har uppnåtts. Behandlingen ska sedan återupptas med 20 procent lägre dos av både Ceplene och IL-2.
- Vid toxicitet grad 4 ska utsättning av behandlingen övervägas.

För patienter som upplever generaliserad toxisk dermatit grad 1-4

- Vid toxicitet grad 1 ska behandlingen skjutas upp i 48 timmar eller tills alla symptom har upphört. Behandlingen ska sedan återupptas med full dos Ceplene men med 20 procent lägre dos IL-2.
- Vid toxicitet grad 2 ska IL-2-dosen minskas med 50 procent och ökas till full dos endast om symptomen inte återkommer. Ceplene- och IL-2-doserna ska ges med 60 minuters mellanrum. Detta gäller under hela den återstående behandlingen.
- Vid toxicitet grad 3 och 4 ska behandlingen avbrytas och inte återupptas förrän toxicitetssymptomen har upphört. Behandlingen ska återupptas först efter en bedömning av fördelarna i förhållande till riskerna för patienten.

För patienter som upplever toxicitet grad 2 (som påverkar bland annat hjärtfunktion, njurar och lever)

- Behandlingen ska avbrytas tills toxiciteten har återgått till grad 1.
- Injektionstiden för Ceplene ska förlängas till maximalt 15 minuter.
- Vid toxicitet som drabbar hjärta, lever eller njurar ska 20 procent lägre dos ges av både Ceplene och IL-2.

För patienter som upplever toxicitet grad 3 och 4 (bland annat hypotension och arytm)

- Behandlingen ska avbrytas tills toxicitetssymptom inte längre föreligger. En fördröjning motsvarande högst en behandlingscykel kan övervägas i väntan på att symptom på toxicitet grad 3 och 4 upphör.

Vid ihållande hypotension, huvudvärk och arytm samt toxicitet som påverkar hjärta, lever och njurar

- Injektionstiden för Ceplene ska förlängas till maximalt 15 minuter.
- Doserna av både Ceplene och IL-2 ska minskas med 20 procent.

Feber

- IL-2 kan sättas ut i 24 timmar varefter behandlingen återupptas med 20 procent lägre dos.

Onormalt antal vita blodkroppar

- IL-2-dosen kan minskas med 20 procent under resterande tid av behandlingscykeln. Om ett onormalt antal vita blodkroppar observeras på nytt under nästföljande cykel rekommenderas en permanent minskning av IL-2-dosen.

Lokaliserad toxisk dermatit

- Behandlingen ska avbrytas tills symptomen har upphört. Behandlingen kan återupptas med administrering av full dos Ceplene och 50 procent lägre IL-2-dos.

Speciella populationer

Äldre patienter

Ceplenes effekt har inte visats fullständigt hos patienter över 60 års ålder.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion kan vara känsligare för Ceplenes blodtryckssänkande effekt. Även om graden av funktionsnedsättning inte har någon påvisbar effekt på Ceplenes farmakokinetiska profil bör försiktighet iaktas när Ceplene ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Normalt krävs dock ingen minskning av Ceplene-dosen för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ceplene ska användas med försiktighet till patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Plasmanivåerna av Ceplene blir högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, och dessa patientgrupper tenderar att uppleva mer takykardi och få lägre blodtryck efter Ceplene-doserna än patienter med normal eller lätt nedsatt leverfunktion. Plasmanivåerna var dock inte prediktiva för oönskade effekter, och ingen nära korrelation förelåg mellan effekter och exponering för läkemedlet. Normalt är ingen minskning av Ceplene-dosen nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion, men försiktighet bör iaktas vid behandling av sådana patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Ceplene för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ceplene är endast avsett för subkutan bruk.

1 till 3 minuter efter det att subkutan administrering av IL-2 har slutförts ska Ceplene administreras genom långsam subkutan injektion med en hastighet som inte överstiger 0,1 ml (0,1 mg histamindihydroklorid) per minut. Den normala administreringstiden för en dos av Ceplene på 0,5 ml är 5 minuter. För att minska risken för biverkningar kan administreringstiden förlängas till maximalt 15 minuter, se nedan. Ceplene kan administreras med en mobil sprutpump för infusion eller genom kontrollerad manuell subkutan injektion med timerförsedd spruta.

Den första dosen av Ceplene och IL-2 på dag 1 av den första behandlingscykeln ska administreras på kliniken under direkt överinseende av en läkare. Patientövervakningen dag 1 ska inkludera vitaltecken, bland annat puls, blodtryck och andningsfrekvens. Om patientens vitaltecken förändras påtagligt ska läkaren bedöma patientens status och fortsätta övervaka vitala funktioner. Dessa patienter ska övervakas under efterföljande behandlingar.

Efterföljande injektioner av Ceplene kan göras av patienten själv i hemmet, förutsatt att patienten har god förståelse för de nödvändiga försiktighetsåtgärderna och har visat sig kunna hantera injektionstekniken.

Injektionerna ska helst ges under övervakning i närvaro av en vuxen familjemedlem, vän eller annan vårdgivare närvarande som kan vidta lämpliga åtgärder vid tecken på blodtrycksfall.

Injektionen ska helst göras i låret eller buken. Ceplene ska inte injiceras i samma kroppsdel som IL-2.

De två dagliga doserna av IL-2 och Ceplene ska ges med minst 6 timmars mellanrum. Patienten ska vila i 20 minuter efter injektion av Ceplene.

Anvisningar om beredning och spädning av Interleukin-2 (aldesleukin) före administrering finns i produktresumén för kommersiellt tillgänglig IL-2.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med påtagligt nedsatt hjärtmuskelfunktion, t.ex. NYHA klass III/IV.
- Patienter som får systemisk steroidbehandling, klonidin och H₂-blockerande medel.
- Patienter som har genomgått allogen stamcellstransplantation.
- Under graviditet.
- Under amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Ceplene ska administreras 1 till 3 minuter efter IL-2-administrering och inte samtidigt. Snabb subkutan injektion eller injektion i det vaskulära rummet kan leda till svår hypotension, takykardi eller synkope.

Behandling med Ceplene tillsammans med IL-2 ska användas med försiktighet hos patienter med dåligt kompenserad hjärtfunktion. Patienter med hjärtsjukdom ska bedömas med avseende på kammarejektionsfraktion och väggfunktion med hjälp av ekokardiografi eller stresstest med nukleärmedicinska metoder och därefter behandlas med försiktighet.

Patienterna ska övervakas under behandling med avseende på eventuella kliniska komplikationer på grund av hypotension eller hypovolemi. Ceplene ska administreras på kliniken under överinseende av läkare på dag 1 i den första behandlingscykeln. Patientövervakningen dag 1 ska inkludera vitaltecken, inkluderande puls, blodtryck och andningsfrekvens.

Patientövervakningen under efterföljande behandlingsdagar eller -cykler ska göras så länge patienten fortsätter att uppleva påtagliga förändringar av vitaltecknen under administrering av Ceplene. Om kraftig hypotension eller relaterade symptom observeras vid efterföljande behandlingscykler ska dosen minskas och vid behov ska administrering ske på sjukhus tills behandlingssvaret gör administrering i hemmet möjlig.

Försiktighet ska iaktas för patienter med något av följande: Symptomatisk perifer arteriell kärlsjukdom, tidigare eller nuvarande peptiska eller esofageala sår med anamnes på blödning, kliniskt signifikant njursjukdom eller slaganfall inom de senaste 12 månaderna. I tillämpliga fall ska möjligheten till samtidig behandling med en protonpumpshämmare övervägas.

Patienter med kliniskt signifikant infektion som kräver behandling med antibiotika, fungicider eller antivirala läkemedel eller som har slutfört en tidigare behandling mot infektion inom mindre än 14 dagar före behandlingsstart ska behandlas med försiktighet förutom om dessa läkemedel användes i förebyggande syfte.

Patienter med anamnes på autoimmun sjukdom (inklusive systemisk lupus, inflammatorisk tarmsjukdom, psoriasis och reumatoid artrit) ska behandlas med försiktighet. Monitorering av resultat från laborietester rekommenderas, inklusive standardanalyser av hematologi och blodkemi.

Patienter som får följande läkemedel ska behandlas med försiktighet (se avsnitt 4.5):

- Betablockerare eller andra läkemedel mot högt blodtryck.
- H₁-blockerande medel och neuroleptika (antipsykotiska läkemedel) med H₁-receptorblockerande egenskaper.
- Tricykliska antidepressiva som kan ha H₁- och H₂-receptorblockerande egenskaper.
- Monoaminoxidashämmare och läkemedel mot malaria och trypanosomer.
- Substanser med neuromuskulär blockeringsseffekt, narkotiska analgetika och olika kontrastmedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Även om doseringen skiljer sig åt ska läkare när Ceplene används tillsammans med IL-2 också konsultera produktresumén för IL-2 och ta hänsyn till respektive läkemedelsinteraktioner.

H₂-receptorantagonister med imidazolstruktur som liknar histamin, t.ex. cimetidin, systemiska steroider och klonidin får inte användas under behandling med Ceplene (se avsnitt 4.3).

Betablockerare och andra läkemedel mot hypertoni ska användas med försiktighet under behandling med Ceplene. Samtidig administrering av läkemedel som är kardiotoxiska eller har blodtryckssänkande effekt kan öka Ceplenes toxicitet.

H₁-receptorblockerande antihistaminer eller neuroleptika (antipsykotiska läkemedel) med H₁-receptorblockerande egenskaper som kan minska Ceplenes effekt ska undvikas.

Tricykliska antidepressiver kan ha H₁- och H₂-receptorblockerande egenskaper och ska undvikas.

Monoaminoxidashämmare samt de aktiva substanserna i läkemedel mot malaria och trypanosomer kan förändra metaboliseringen av Ceplene och ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Det har noterats att substanser med neuromuskulär blockerings effekt, narkotiska analgetika och olika kontrastmedel kan inducera frisättning av endogent histamin. Hos patienter som genomgår diagnostiska procedurer eller kirurgiska ingrepp ska därför Ceplenes additiva effekt beaktas före proceduren eller ingreppet (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder och sexuellt aktiva män måste använda effektiva preventivmetoder under behandling med Ceplene och IL-2.

Graviditet

Inga kliniska data finns tillgängliga för behandling av gravida med Ceplene. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, men endast i maternotoxiska doser, och resultaten från studierna tydde inte på några direkt skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Ceplene tillsammans med IL-2 får inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om histamin utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen av histamin i mjölk har inte undersökts i djurstudier men vid tester med maternotoxiska doser på råttor visade avkomman lindriga toxicitetssymptom under tidig digivning (se avsnitt 5.3). Ceplene tillsammans med IL-2 får inte användas under amning.

Se produktresumén för IL-2 för information om graviditet och amning i samband med IL-2-behandling.

Fertilitet

Inga kliniska data finns för Ceplenes effekt på fertiliteten. Djurstudier har inte visat någon negativ effekt på fertiliteten förutom en liten minskning av antalet implanterade och livsdugliga foster (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ceplene har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Administrering av Ceplene kan orsaka hypotension som kan ge yrsel och dimsyn. Patienter ska inte framföra fordon eller använda maskiner under minst 1 timme efter att ha fått Ceplene.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Oönskade effekter med åtminstone möjligt samband till behandlingen med IL-2 och Ceplene har rapporterats för nästan alla patienter i studier avseende akut myeloid leukemi (AML).

De vanligaste biverkningarna, som upplevdes av 30 procent eller mer av de patienter som fick IL-2 och Ceplene (listade i fallande frekvens), var: blodvallningar, huvudvärk, trötthet, granulom vid injektionsstället, pyrexia och erytem vid injektionsstället.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som ansågs kunna ha orsakats av behandling med låga doser av IL-2 tillsammans med Ceplene i AML-studier (n=280 för behandlingsarmen med IL-2 och Ceplene) listas nedan efter organsystemklass och frekvens. Biverkningarna presenteras efter fallande allvarlighetsgrad inom varje frekvensgruppering. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektioner	Mycket vanliga
	lunginflammation	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	eosinofili, trombocytopeni	Mycket vanliga
	leukopeni, neutropeni	Vanliga
Metabolism och nutrition	anorexi	Vanliga
Psykiska störningar	sömnsvårigheter	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel, dysgeusi	Mycket vanliga
Hjärtat	takykardi	Mycket vanliga
	hjärtklappning	Vanliga
Blodkärl	blodvallningar, hypotension	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hosta, dyspné	Mycket vanliga
	nästäppa	Vanliga
Magtarmkanalen	illamående, dyspepsi, diarré	Mycket vanliga
	kräkningar, smärta i övre delen av buken, muntorrhet, gastrit, uppspänd buk	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	hudutslag	Mycket vanliga
	erytem, ökad svettning, nattsvettningar, klåda	Vanliga
Muskuloskeletal systemet och bindväv	artralgi, myalgi	Mycket vanliga
	smärta i extremiteterna, ryggsmärta	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	granulom vid injektionsstället, trötthet, pyrexia, erytem vid injektionsstället, värmekänsla, reaktion vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, influensaliknande symtom, frossa, inflammation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga
	urtikaria vid injektionsstället, blåmärken vid injektionsstället, hudutslag vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, svaghetskänsla, bröstsmärta	Vanliga

Andra onkologiska studier (avancerade tumörer)

Ceplene och lågdos-IL-2 har undersökts i andra kliniska studier vid andra doser (1 mg histamin-dihydroklorid två gånger dagligen) och med olika dosregimer av lågdos-IL-2 och alfa-interferon. Följande oönskade effekter, som inte listats ovan, bedömdes åtminstone möjligen ha samband med studiemedicinen:

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	anemi	Vanliga
Endokrina systemet	hypotyroidism	Vanliga
Metabolism och nutrition	nedsatt aptit	Mycket vanliga
	uttorkning	Vanliga
Psykiska störningar	ångest	Mycket vanliga
	depression	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	parestesi	Vanliga
Öron och balansorgan	yrsel	Vanliga
Blodkärl	blodvallningar	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	väsande andning	Vanliga
Magtarmkanalen	förstoppning, utspänd buk, stomatit	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	torr hud	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	allmän sjukdomskänsla, perifert ödem	Mycket vanliga
	fibros vid injektionsstället, smärta	Vanliga
Undersökningar	viktminskning	Mycket vanliga

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

4.9 Överdoser

Administrering av Ceplene eller IL-2 genom snabb infusion eller in i vaskulära utrymmen, vid högre doser än de godkända, kan förstärka de biverkningar som är förknippade med Ceplene.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga immunostimulerande medel. ATC-kod: L03AX14.

Verkningsmekanism

Ceplene/IL-2 är en immunbehandling som syftar till att inducera immunmedierad nedbrytning av återstående myeloiska leukemiceller och därigenom förhindra recidiv av leukemi. Ceplenes roll är att skydda lymfocyter, särskilt NK- och T-celler, som svarar för den immunmedierade nedbrytningen av återstående leukemiceller. Rollen för IL-2 är att stimulera NK- och T-cellerna genom att aktivera deras antileukemiska egenskaper och öka populationerna av dem genom att inducera cellcykelproliferation.

Farmakodynamisk effekt

Mekanismen bakom Ceplenes stimulering av lymfocyternas antileukemiska funktion vid AML är inte helt klarlagd. Man tror att det rör sig om hämning av reaktiva syrenehållande ämnen (ROS eller 'fria syreradikaler') som syntetiseras av monocyter/makrofager och granulocyter. ROS är kända för att begränsa de antileukemiska effekterna av lymfocyttaktiverare som IL-2 genom att utlösa dysfunktion och programmerad celledöd (apoptos) hos NK- och T-celler. Ceplene hämmar NADPH-oxidas, som initierar bildning och frisättning av ROS från fagocyter. Genom att hämma oxidasfunktionen och minska ROS-produktionen skyddar Ceplene IL-2-aktiverade NK- och T-celler från den hämning och apoptos som induceras av fria syreradikaler. Syftet med samtidig administrering av Ceplene och IL-2 är därför att optimera NK- och T-cellernas antileukemiska funktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Två kliniska studier har gjorts för att utvärdera användning av Ceplene för att upprätthålla remission hos vuxna AML-patienter. Studien AML-1 var en explorativ studie med 39 AML-patienter i remission. Syftet var att fastställa dos för och användbarhet av Ceplene administrerat tillsammans med IL-2. Resultaten av denna pilotstudie användes för att utforma och genomföra en multinationell fas 3-prövning. I den randomiserade fas 3-prövningen (0201) jämfördes behandling med Ceplene+IL-2 med ingen behandling på 261 patienter i första remission (CR1) och på ytterligare 59 patienter i efterföljande remission efter recidiv (CR>1). För CR1-patienterna ökade mediandurationen för den leukemifria överlevnadstiden från 291 dagar (9,7 månader) till 450 dagar (15 månader) efter Ceplene/IL-2 jämfört med för de patienter som inte fick någon underhållsbehandling (Intention to Treat [ITT], p=0,01, n=261). Antalet CR1-patienter som förblev leukemifria i 3 år var 40 procent efter Ceplene+IL-2 jämfört med 26 procent av dem som inte fick denna behandling (p=0,01).

Pediatrik population

Ceplene är indicerat för användning av vuxna. Det finns inga data över farmakodynamiska förhållanden hos barn under 18 år.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om 'godkännande i undantagsfall'. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Histamin absorberas snabbt efter subkutan injektion. Maximal plasmakoncentration uppnås ca 10 minuter efter att den subkutana injektionen har slutförts. Histaminkoncentrationer och farmakokinetik varierade kraftigt såväl mellan studierna som inom grupperna av friska frivilliga och patientgrupperna.

Distribution

Patienter visade en högre grad av variabilitet avseende systemisk exponering jämfört med friska frivilliga. Överhuvudtaget var systemisk exponering av Ceplene högre i patienter jämfört med friska frivilliga men denna skillnad var inte statistiskt signifikant.

Det är inte känt om histamin passerar placenta.

Metabolism/Eliminering

Histamin elimineras genom metabolism i njure, lever och annan vävnad. Huvud enzymen involverade i metabolismen av histamin är HNMT (histamine-N-metyltransferas) och DAO (diamin oxidas). Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via urin. Medel halveringstiden är 0,75 till 1,5 timme i patienter.

Varken ålder eller vikt har någon signifikant inverkan på histamins farmakokinetiska egenskaper. Clearance för Ceplene är nästan dubbelt så hög hos kvinnor, vilket innebär att den systemiska exponeringen är betydligt lägre för kvinnor än för män.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för histamin är densamma hos friska frivilliga med normal njurfunktion som hos dem med lätt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Hos deltagare med svårt nedsatt njurfunktion förekom sänkt systoliskt och diastoliskt blodtryck vid histaminhalter i plasma som inte gav någon mätbar blodtryckssänkning hos andra deltagare. Individer med svårt nedsatt njurfunktion kan alltså vara känsligare för den blodtryckssänkande effekten av exogent administrerat histamin än individer med normal njurfunktion eller med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Trots att graden av njurfunktionsnedsättning har liten effekt på histamins farmakokinetik ska försiktighet iakttas vid administrering av histamin till patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

En studie gjordes för att mäta histamins farmakokinetik hos friska frivilliga jämfört med hos patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Inga kliniskt signifikanta skillnader förelåg för säkerhetsparametrarna eller farmakodynamiken. Plasmakoncentrationerna av histamin varierade kraftigt och var avsevärt högre hos patientgrupper med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (medianen var 10 respektive 5 gånger högre än hos friska frivilliga). Patienter med alla grader av leverfunktionsnedsättning kan uppleva takykardi eller hypotension i 30-60 minuter efter administrering av Ceplene+IL-2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende, allmäntoxicitet, lokal tolerans och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Inga karcinogenicitetsstudier har gjorts med Ceplene.

Histamindihydroklorid var inte teratogent hos råttor eller kanin vid doser som gav flera hundra gånger högre systemisk exponering än den kliniska. Hos honråttor som doserades före parning och fram till dräktighetens sjunde dag observerades en minskning av antalet implanterade och livsdugliga foster, men utan någon dosrespons och inom intervallet för historiska kontrolldata. I den peri-postnatala utvecklingsstudien orsakade höga doser av histamindihydroklorid maternell toxicitet, och avkomman visade toxicitetssymptom under laktationen (färre levande ungar på dag 21 jämfört med vid laktationen på dag 4) men inte efter avvänjning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätskor eller infusionslösningar.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml injektionsflaska av typ I-glas med brombutylgummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock, innehållande 0,5 ml lösning (0,7 ml inklusive överfyllning).

Varje kartong innehåller 14 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ceplene

Injektionsflaskorna innehåller 0,70 ml lösning (inklusive överfyllning) för att underlätta uppdragning av en dos på 0,5 ml.

Patienterna skall förses med polypropylensprutor med hätta och instrueras att dra upp 0,5 ml lösning i sprutan.

Lösningen ska inspekteras visuellt för kontroll av partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Spätt IL-2 dispenserat i tuberkulinsprutor av polypropen med lock ska beredas av apoteket i en kontrollerad aseptisk miljö och förvaras i kylskåp vid 2°C – 8°C.

För instruktion för initial **beredning** och spädning av Interleukin-2 (aldesleukin) till 200 µg/ml före administrering, se produktresumén för kommersiellt tillgänglig IL-2.

Dispenseringsanvisningar för IL-2 (aldesleukin)

IL-2 (aldesleukin) ska av apoteket beredas, spädas och dispensereras aseptiskt i tuberkulinsprutor av polypropen med lock, baserat på den enskilda patientens vikt (se administreringstabell för aldesleukin nedan), vid den rekommenderade dosen på 16 400 IE/kg (1 µg/kg). Patienten kan få förfyllda tuberkulinsprutor med lock för upp till två veckors administrering i hemmet, med anvisningar om att sprutorna ska förvaras i kylskåp vid 2°C – 8°C före administrering.

Studier har visat kemisk stabilitet och sterilitet för spätt aldesleukin (dispenserat i tuberkulinsprutor av polypropen med lock) i upp till tre veckor om de bereds i en kontrollerad aseptisk miljö och förvaras i kylskåp vid 2°C – 8°C

OBSERVERA! Aldesleukin måste dispensereras under kontrollerade aseptiska förhållanden.

Dispensering av spätt IL-2 (aldesleukin) för varje patient

Spätt IL-2 (aldesleukin) dras aseptiskt upp i sterila tuberkulinsprutor av polypropen och förses med lock för varje patient vid en dos på 1 µg/kg, med en minsta standarddos på 0,25 ml (50 µg) och en maximal dos på 0,5 ml (100 µg). Doseringsvolymen baserade på patientvikt anges i Tabell 3 nedan. I tabellen anges också den volym som krävs om en dosreduktion på 20 % ordinerar.

Tabell 3: Administreringstabell för IL-2 (aldesleukin)

Patientvikt (kg)	Standarddosering (µg)	Injektionsvolym* (ml)	Injektionsvolym (ml) vid 20 % dosreduktion**
≤50	50	0,25	0,20
>50 till ≤60	60	0,30	0,25
>60 till ≤70	70	0,35	0,30
>70 till ≤80	80	0,40	0,30
>80 till ≤90	90	0,45	0,35
>90 till ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Injektionsvolym avrundad uppåt till närmaste 0,05 ml

** Injektionsvolymerna baserade på 20 % reduktioner är avrundade och de faktiska dosreduktionerna varierar mellan 15 % och 25 %

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/477/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07/10/2008
Datum för den senaste förnyelsen: 26/07/2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inlämna årliga uppdateringar med ny information gällande produktens effekt och säkerhet hos patienter med akut myeloid leukemi i första remission som samtidigt behandlas med interleukin-2 (IL-2).	Årligen, samtidigt som inlämnande av periodiska säkerhetsrapporter

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning.
histamindihydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 0,5 ml lösning innehåller 0,5 mg histamindihydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, vatten för injektionslösning och natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
14 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för subkutant bruk.
Injicera långsamt under en period av 5-15 minuter.
Inspektera varje injektionsflaska visuellt beträffande partiklar och missfärgning före administrering.
Använd endast klar och färglös lösning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/477/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ceplene

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning.
histamindihydroklorid
Subkutan bruk

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvätska, lösning histamindihydroklorid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Ceplene är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Ceplene
3. Hur du använder Ceplene
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ceplene ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ceplene är och vad det används för

Ceplene tillhör en grupp läkemedel som kallas immunmodulerande medel. Dessa läkemedel hjälper kroppens immunförsvar att bekämpa sjukdomar som cancer genom att förstärka immunsystemets naturliga sjukdomsbekämpande funktion. Den aktiva substansen i Ceplene är histamindihydroklorid, som är identiskt med det histamin som förekommer naturligt i kroppen. Det ges tillsammans med låga doser av interleukin-2 (IL-2), ett annat läkemedel som hjälper immunsystemet att bekämpa sjukdomar som cancer.

Ceplene används till vuxna patienter tillsammans med IL-2 för att behandla en viss typ av leukemi som kallas akut myeloisk leukemi (AML) som är en cancer i benmärgens blodbildande celler. Det används för att upprätthålla remissionen (den period när sjukdomen är mindre allvarlig eller inte kan upptäckas). Ceplene tillsammans med IL-2 hjälper ditt immunsystem att angripa de cancerceller som kan finnas kvar efter en föregående behandling mot cancer.

Under behandlingen använder du alltid IL-2 OCH Ceplene. Vänd dig till din läkare om du har frågor om Ceplene eller IL-2.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ceplene

Använd inte Ceplene

- om du är allergisk mot histamin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har svåra hjärtbesvär,
- om du tar något av följande läkemedel:
 - Steroider, t.ex. prednison och dexametason. Steroider används för att hämma immunsystemets aktivitet (immunsuppression) och dämpa inflammation.
 - Klonidin, ett läkemedel som används för att sänka högt blodtryck.
 - H₂-blockerare, t.ex. cimetidin, ranitidin, famotidin och nizatidin, som används för att behandla magsår, matsmältningsbesvär (dyspepsi) och halsbränna.
- om du har fått en stamcellstransplantation (en sorts benmärgstransplantation) från en givare,
- om du är gravid,
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Ceplene.

Ceplene och IL-2 ska inte injiceras samtidigt. IL-2 måste injiceras först. Ceplene ska injiceras 1 till 3 minuter senare.

Ceplene ska injiceras långsamt i vävnadsskiktet precis under huden (subkutant) under ca 5 till 15 minuter. Snabb injektion kan leda till blodtrycksfall och göra att du känner dig matt eller till och med svimmar.

Du kommer att få börja behandlingen med Ceplene på kliniken under överinseende av läkare. Du ska övervakas så att man ser hur du svarar på behandlingen. Läkaren kontrollerar blodtryck, puls och lungfunktion och tar också en del blodprover under behandlingen.

Om du har haft någon av nedanstående åkommor kommer du att övervakas på sjukhuset under de behandlingsdagar som följer eller under kommande behandlingscykler.

- blödande magsår,
- slaganfall,
- kärlförträngning (systemisk perifer kärlsjukdom),
- hjärtsjukdom (för svåra hjärtbesvär, se ovan under "Använd inte Ceplene"),

historik med autoimmun sjukdom (en sjukdom där immunsystemet angriper kroppens egna celler eller vävnader, t.ex. systemisk lupus, reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom eller psoriasis).

Tala med din läkare om du tar några andra läkemedel som nämns under "Andra läkemedel och Ceplene" eller om du ska genomgå en operation eller en typ av röntgenundersökning som kräver en injektion.

Om du har en infektion kommer din läkare att övervaka dig noga. Om du inom mindre än 14 dagar innan du börjar behandlingen med Ceplene har haft en infektion som måste behandlas med läkemedel (antibiotika, fungicider eller antivirala läkemedel) kommer din läkare att övervaka dig noga.

Om du har njurproblem ska du berätta det för din läkare innan du tar Ceplene. Ditt blodtryck kan sjunka.

Om du har leverproblem ska du berätta det för din läkare innan du tar Ceplene. Din läkare justerar eventuellt dosen.

Barn och ungdomar

Ceplene rekommenderas inte till barn och ungdomar, eftersom det inte finns några uppgifter om användning av detta läkemedel på denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Ceplene

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Om du tar något av nedanstående läkemedel är det viktigt att du diskuterar det med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ceplene. Vissa av dessa läkemedel får inte tas under Ceplene-behandling eller kan kräva särskilda försiktighetsåtgärder.

- **Steroider**, t.ex. prednison och dexametason. Steroider används för att hämma immunsystemets aktivitet (immunsuppression) och dämpa inflammation (se ovan under "Använd inte Ceplene").
- **H₂-blockerare**, t.ex. cimetidin, ranitidin, famotidin och nizatidin, som används för att behandla magsår, matsmältningsbesvär (dyspepsi) och halsbränna (se ovan under "Använd inte Ceplene").
- **Antihistaminer** som används för behandling av allergi.
- Vissa **antipsykotika**, t.ex. klorpromazin, flupentixol, thoridazin, klozapin och risperidon. Dessa läkemedel används för att behandla psykiatriska sjukdomstillstånd.
- **Tricykliska antidepressiva läkemedel**, t.ex. amitryptilin och imipramin, eller **monoaminoxidashämmare**, t.ex. fenelzin, isokarboxazid, tranylcypromin eller moklobemid. Dessa läkemedel används för att behandla depression.
- **Läkemedel mot malaria och läkemedel som används för att behandla infektioner som ger sömnsjuka.**
- **Betablockerare**, t.ex. propranolol, metoprolol och atenolol, för behandling av kärlkramp och störningar av hjärtrytmen.
- Någon behandling mot **högt blodtryck** (t.ex. tiaziddiuretika [bendrofluazid], ACE-hämmare [kaptopril], kalciumantagonister [nifedipin] och alfablockerare [prazosin]).

Om du ska genomgå en **operation** eller en **röntgenundersökning** som kräver en injektion, se till att din läkare i förväg får reda på att du behandlas med Ceplene. Vissa läkemedel som används vid operationer (t.ex. läkemedel med neuromuskulärt blockerande effekt och narkotiska preparat för smärtlindring) och kontrastmedel som används för vissa röntgenundersökningar kan störa behandlingen med Ceplene.

Graviditet och amning

Det finns inga uppgifter om Ceplene-behandling av gravida kvinnor. Därför ska Ceplene och IL-2 inte användas under graviditet.

Både män och kvinnor som får denna behandling måste använda preventivmedel eftersom det är viktigt att undvika graviditet under behandling med Ceplene och IL-2.

Det är inte känt om Ceplene utsöndras i bröstmjolk. Därför ska Ceplene och IL-2 inte användas under amning.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Framför inte fordon eller använd maskiner inom en timme efter det att du har fått en injektion av Ceplene. Läkemedlet kan ge blodtrycksfall som kan orsaka yrsel, förvirring och dimsyn. Detta kan påverka din förmåga att köra och att använda maskiner.

3. Hur du använder Ceplene

Använd alltid Ceplene enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

Denna behandling ska skrivas ut av och användas under överinseende av läkare som har erfarenhet av akut myeloid leukemi.

Rekommenderad dos

Eftersom du kommer att använda både IL-2 och Ceplene som en kombinationsbehandling anges doseringen för båda läkemedlen.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 injiceras två gånger dagligen subkutant (i vävnadsskiktet precis under huden) 1 till 3 minuter före injektionen med Ceplene. Varje dos beräknas efter din kroppsvikt. Din läkare talar om hur mycket det är och hur det ska injiceras.

Ceplene

Den normala dosen av Ceplene är 0,5 ml lösning två gånger dagligen som ges som en långsam subkutan injektion (i vävnadsskiktet precis under huden).

Ceplene ska injiceras 1 till 3 minuter efter IL-2.

Båda läkemedlen, IL-2 och Ceplene, ska injiceras två gånger dagligen, med minst 6 timmar mellan injektionerna.

Behandlingsperioder och viloperioder

Behandlingen med IL-2 och Ceplene ges under 81 veckor i cykler.

- Under de första 18 veckorna: Du använder IL-2 och Ceplene varje dag i 3 veckor. Därefter följer en viloperiod på 3 veckor (helt utan behandling).
- Under de följande 63 veckorna: Du använder IL-2 och Ceplene varje dag i 3 veckor. Därefter följer en viloperiod på 6 veckor (helt utan behandling).

Självinjektion av Ceplene

Din läkare kan besluta att det skulle vara bekvämare för dig att själv injicera IL-2 och Ceplene. Läkaren eller en sköterska visar dig hur du injicerar. Försök inte injicera själv innan du har fått träning på det av sjukvårdspersonal.

Det rekommenderas att du alltid har någon hos dig när du injicerar läkemedlen, t.ex. en vuxen familjemedlem, vän eller annan vårdgivare, som kan hjälpa dig om du blir yr eller svimmar.

Närmare anvisningar om hur du själv injicerar detta läkemedel finns i avsnittet "ANVISNINGAR FÖR SJÄLVINJEKTION AV CEPLENE" i slutet av denna bipacksedel.

Din läkare kan bedöma att det är lämpligt att du använder en sprutpump för att styra injektionen av Ceplene. Om du använder en sprutpump ska du följa bruksanvisningen från pumptillverkaren och göra som du har fått lära dig av läkare, sköterska eller apotekspersonal.

Om du använt för stor mängd av Ceplene

Du ska använda Ceplene exakt enligt ordinationen. Om du av misstag injicerar mer Ceplene än den mängd du har ordinerats ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Ceplene

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt behandlingen enligt ordinationen. Om du har glömt en av doserna under en dag, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att använda Ceplene

Om du vill sluta använda Ceplene ska du försöka rådfråga din läkare i förväg. Informera din läkare omedelbart om du har slutat använda Ceplene genom eget beslut.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar som har observerats när Ceplene används enligt anvisningarna i denna bipacksedel:

Det är mycket vanligt att man drabbas av hypotension (lågt blodtryck) och detta kan leda till yrsel och svimning. Om du får ett kraftigt blodtrycksfall efter användning av Ceplene skall du kontakta din läkare omedelbart eller åtminstone före användning av ytterligare Ceplene injektioner.

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 patient av 10)

- Infektioner i övre luftvägarna (svalg, hals, näsa, mun och öron)
- Ökat antal av en viss typ av vita blodkroppar i blodet (eosinofili) och minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- Huvudvärk och yrsel
- Förändrad smakupplevelse (dysgeusi)
- Snabba hjärtslag (takykardi)
- Blodvallningar
- Hosta, andningssvårigheter (dyspné)
- Illamående, matsmältningsbesvär (dyspepsi) och diarré
- Hudutslag
- Led- och muskelsmärta (artralgi och myalgi)
- Inflammerad och ojämn hud vid injektionsstället, trötthet, feber (pyrexia), rodnad vid injektionsstället, värmekänsla, reaktion eller klåda vid injektionsstället, influensaliknande symptom, frossbrytningar, inflammation och smärta vid injektionsstället.

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 patient av 10)

- Minskning av antalet vita blodkroppar (leukopeni)
- Minskning av antalet en viss typ av vita blodkroppar (neutropeni)
- Inflammation i lungorna (lunginflammation)
- Aptitförlust (anorexi)
- Sömnsvårigheter
- Hjärtklappning
- Nästäppa
- Kräkningar, smärta i övre delen av buken, muntorrhet
- Inflammation i magen (gastrit)

- Uppblåst mage (utspänd buk)
- Onormal hudrodnad (erytem), ökad svettning (hyperhidros), nattsvettningar och klåda
- Smärta i armar, ben och rygg
- Nässelutslag, blåmärken, hudutslag och svullnad vid injektionsstället, svaghetskänsla (asteni) och bröstsmärtor

Övriga biverkningar som har observerats när Ceplene används vid andra typer av behandling

Mycket vanliga biverkningar (förekommer hos fler än 1 patient av 10)

- Torr hud
- Oro
- Allmän obehags- eller olustkänsla
- Vätskeansamling i kroppen, särskilt i benen (ödem)
- Viktnedgång

Vanliga biverkningar (förekommer hos färre än 1 patient av 10)

- Yrsel
- Kroppen producerar inte tillräckligt med tyroxin, ett kemiskt ämne i kroppen av den typ som kallas hormoner (hypotyroidism)
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- Uttorkning
- Depression
- Krypningar, stickningar eller känselbortfall i huden (parestesi)
- Blodvallningar
- Väsande andning
- Förstoppning, svullen buk, inflammation i munnen
- Smärta och bildning av extra vävnad i huden runt injektionsstället

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ceplene ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Inspektera varje injektionsflaska visuellt beträffande partiklar och missfärgning före administrering. Använd endast klar och färglös lösning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är histamindihydroklorid. En injektionsflaska innehåller 0,5 mg histamindihydroklorid i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vatten för injektionslösning och natriumklorid. Ceplene kan dessutom innehålla natriumhydroxid och/eller saltsyra för pH-justering.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ceplene är en klar, färglös vätska. Läkemedlet tillhandahålls i en injektionsflaska av glas med grå gummipropp och med en blå manipulerings säker aluminiumförsegling med snäpplock.

Ceplene finns i förpackningsstorleken 14 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

ANVISNINGAR FÖR SJÄLVINJEKTION AV CEPLENE

Detta avsnitt innehåller information om hur du injicerar dig själv med Ceplene.

Allmänna uppgifter om dosering och användning av Ceplene och IL-2 finns i avsnitt 3, ” Hur du använder Ceplene”.

Läs anvisningarna nedan noga. Det är viktigt att du inte försöker injicera dig själv om du inte har fått särskild träning på det av läkare eller sköterska. Om du är osäker på hur du ska göra eller har frågor, be läkaren eller sköterskan om hjälp.

Om du känner dig matt eller yr under eller efter injektionen ska du berätta det för din läkare innan du tar nästa dos. Läkaren kan vilja förlänga injektionstiden eller justera dosen.

Du ska injicera Ceplene och IL-2 två gånger dagligen subkutant (i vävnadsskiktet precis under huden) enligt din läkares anvisningar.

Injicera alltid IL-2 först. Ceplene ska injiceras **1 till 3 minuter senare**.

Ceplene får inte blandas med några andra produkter och får inte spädas.

Din läkare förklarar hur du förbereder och injicerar IL-2.

Det rekommenderas att du **alltid har någon hos dig när du injicerar Ceplene**, t.ex. en vuxen familjemedlem, vän eller annan vårdgivare, som kan hjälpa dig om du blir yr eller svimmar.

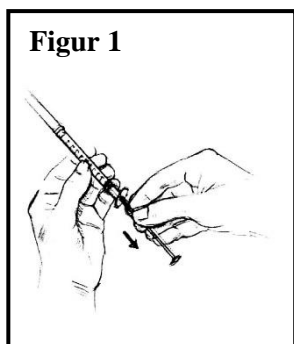
FÖRBEREDELSE FÖR INJEKTION AV CEPLENE

Du behöver följande för att förbereda en dos Ceplene:

- 1 injektionsflaska med Ceplene-lösning (0,5 ml)
- 1 steril graderad spruta med sprutspets
- 1 alkoholsvabb

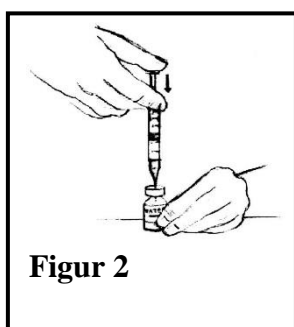
Metod

- 1 Ta ut 1 injektionsflaska ur kartongen. Kontrollera utgångsdatumet (EXP) på injektionsflaskans etikett.
- 2 Använd inte läkemedlet efter sista dagen i den månad som anges.
- 3 Tvätta händerna nog med tvål och vatten.
- 4 Kontrollera en extra gång på injektionsflaskans etikett att du använder rätt läkemedel. Lösningen ska vara klar och färglös. Om den inte är det, använd en annan injektionsflaska och berätta för din läkare eller apotekspersonalen.
- 5 Ta bort plasthättan från injektionsflaskan så att proppen med den inre gummiringen syns.
- 6 Torka av proppens gummidel med en alkoholsvabb. Rör inte proppen med händerna.
- 7 Ta upp den sterila sprutan. Observera de numrerade markeringarna på sprutan. Varje markering (0,1, 0,2, 0,3 osv.) motsvarar en tiondels milliliter (0,1 ml). Behåll sprutspetskyddet på och dra ut kolven så att luft dras in i sprutan till den nivå (det antal milliliter) din läkare har angett. **Se figur 1.**

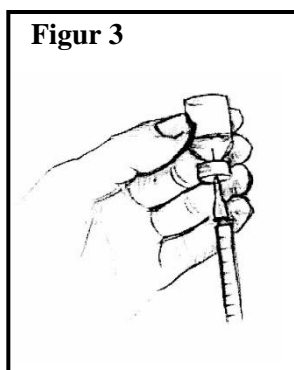


8. Dra av sprutspetskyddet. Dra rakt uppåt. Ställ injektionsflaskan på en plan yta och för in sprutspetsen rakt genom gummiproppen ner i injektionsflaskan.

9. Tryck ner sprutkolven så att luft injiceras i injektionsflaskan. **Se figur 2.**



10. Håll i både injektionsflaskan och sprutan och vänd injektionsflaskan upp och ned. Justera sprutans läge så att sprutspetsens topp syns lite ovanför gummiproppen men fortfarande är i lösningen. **Se figur 3.**



11. Dra långsamt kolven utåt så att lösning dras upp i sprutan tills den har fyllts till den nivå (det antal milliliter) som din läkare har angett. Om bubblor syns i sprutan, tryck långsamt tillbaka lösningen ner i injektionsflaskan och dra upp lösningen igen.

12. Dra ut sprutspetsen ur injektionsflaskan. Lägg inte ner sprutan och låt inte sprutspetsen komma i beröring med något.

13. Sätt tillbaka skyddet på sprutspetsen. Lägg sprutan på en ren, plan yta.

14. Det kan finnas lite lösning kvar i injektionsflaskan. Denna ska återlämnas till apoteket för destruktions.

OBS: Injektionsflaskan av Ceplene är överfylld för att underlätta doseringen av en enstaka dos på 0,5 ml

15. Kontrollera en extra gång att du har dragit upp rätt mängd lösning.

16. Ta sprutan och följ anvisningarna under "ANVISNINGAR FÖR INJEKTION" nedan.

ANVISNINGAR FÖR INJEKTION

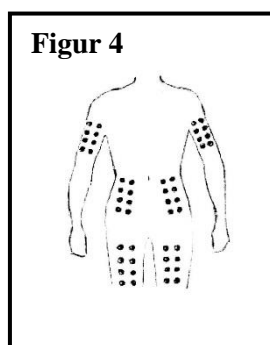
Normalt injicerar du två doser på 0,5 ml under en dag, om inte din läkare har ordinerat en lägre dos.

Du behöver följande för injektionen:

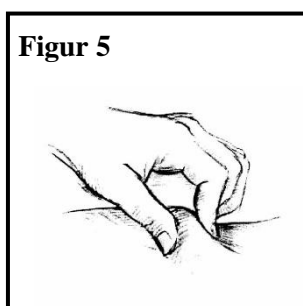
- 1 förberedd spruta för IL-2-injektionen (se bipacksedeln för IL-2 och din läkares doseringsanvisning).
- 1 förberedd spruta med Ceplene.
- Alkoholsvabb(ar).
- En timer eller klocka eller armbandsur med sekundvisare.
- En sticksäker behållare så att du kan kasta sprutorna säkert.

Metod

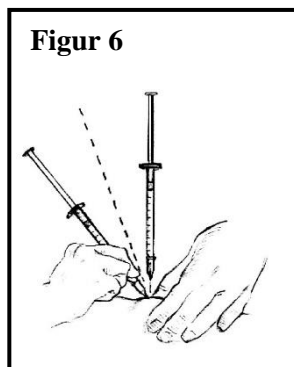
1. Välj en bekväm plats med bra ljus där du kan sitta och luta dig tillbaka. Placera de förberedda sprutorna med IL-2 och Ceplene samt en öppen alkoholsvabb inom räckhåll. För din egen säkerhet är det mycket viktigt att du sitter så att du kan luta dig tillbaka eller lägga dig ner när du injicerar läkemedlen.
2. Injicera IL-2 enligt instruktionerna.
3. Vänta 1 till 3 minuter.
4. Bestäm var du ska injicera Ceplene. Du kan välja lårets in- eller utsida, armen eller magen. **Ceplene och IL-2 ska inte injiceras i samma område.** Om du t.ex. injicerar IL-2 i vänster arm kan du injicera Ceplene i vänster eller höger lår, magen eller höger arm. Växla alltid injektionsställe. För möjliga injektionsställen, **se figur 4.**



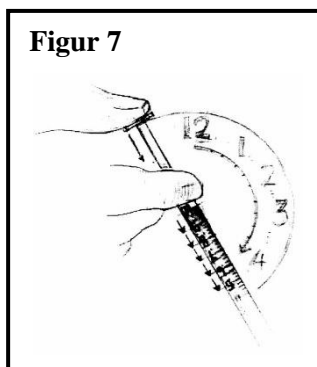
5. Se till att huden är bar på det ställe du har valt. Torka huden med en alkoholsvabb. Låt huden torka i 10 sekunder.
6. Nyp mellan tumme och pekfinger tag om en bit av den rengjorda huden utan att klämma. **Se figur 5.**



7. Håll sprutspetsen antingen vertikalt (90°) eller med 45° vinkel och för in den under huden så långt det går med en enda snabb rörelse. Sprutspetsen måste vara inne under huden, men den ska inte tränga in i något blodkärl under huden. **Se figur 6.**



8. Dra tillbaka kolven en liten bit. **Om det kommer blod, injicera inte Ceplene, eftersom sprutspetsen har gått in i ett blodkärl.** Dra i så fall ut sprutspetsen och kasta sprutan enligt anvisningarna. Ta fram nytt material och börja om med proceduren, även om det har gått 3 minuter sedan du injicerade IL-2.
9. Observera de nummerade markeringarna på varje spruta. Varje markering (0,1, 0,2, 0,3 osv.) motsvarar en tiondels milliliter (0,1 ml).
10. Tryck ner sprutkolven och injicera en tiondels milliliter (0,1 ml) varje minut, eller långsammare om din läkare har sagt det. **Se figur 7.**



11. **Injicera aldrig Ceplene snabbare och injicera aldrig allt på en gång.**
12. När sprutan är tom, dra ut sprutspetsen ur huden.
13. Tryck försiktigt med alkoholsvabben på injektionsstället utan att gnugga.
14. **Sitt eller ligg ner i 20 minuter** efter att du har injicerat Ceplene.
15. Kasta sprutan i den sticksäkra behållaren enligt anvisningarna.