

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Klar, fargeløs vannholdig løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Interleukin-2 (IL-2)

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

Interleukin-2 (IL-2) er kommersielt tilgjengelig som rekombinant IL-2; aldesleukin. Rekonstituering, fortynning, dispensering og oppbevaringsbetingelser under er spesifikt for aldesleukin.

Dispenseringsinstruksjoner for IL-2 (aldesleukin)

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

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

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

Første rekonstituering: Hvert hetteglass med aldesleukin (1.3 mg / hetteglass) rekonstitueres aseptisk med 1.2 ml vann til injeksjonsvæsker (se kommersielt tilgjengelig aldesleukin preparatomtale). Rett oppløsningsvæsken mot siden av hetteglasset for å unngå voldsom skumdannelse. Innholdet svinges forsiktig rundt, så pulveret løses helt opp. **MÅ IKKE OMRYSTES.** Løsningen inneholder 22×10^6 IE

(1,300µg) aldesleukin per 1.2 ml.

Neste fortytning til 200 µg/ml: Hele innholdet av det rekonstituerte hetteglasset (1.2 ml) fortynnes deretter videre med 5.3 ml glukose 5 % w/v injeksjonsvæske til totalvolum 6.5 ml, som gir en konsentrasjon på 200µg/ml (3.3×10^6 IE/ml) IL-2 (aldesleukin).

Dispensering av fortynt IL-2 (Aldesleukin) til hver pasient: Fortynt IL-2 (aldesleukin) trekkes aseptisk opp i sterile polypropylen tuberkulinsprøyter og lukkes for hver pasient 1 µg/kg dose, med en minimum volum standarddose på 0.25 ml (50 µg) og en maksimum dose på 0.5 ml (100 µg). Doseringsvolum basert på vekt vises i Tabell 1 under. Denne tabellen viser også volumet som behøves hvis en 20% dosereduksjon forskrives.

Table 1: Administrasjonskart for IL-2 (aldesleukin)

Pasientvekt (kg)	Standard dose (µg)	Injeksjons- volum* (ml)	Injeksjonsvolum ved 20% dose- reduksjon (ml)**
≤50	50	0.25	0.20
>50 til ≤60	60	0.30	0.25
>60 til ≤70	70	0.35	0.30
>70 til ≤80	80	0.40	0.30
>80 til ≤90	90	0.45	0.35
>90 til ≤100	100	0.50	0.40
>100	100	0.50	0.40

*Injeksjonsvolum rundes opp til nærmeste 0.05ml

** Injeksjonsvolum basert på 20% reduksjon er rundet av, da dosereduksjoner varierer fra 15%-25%

Ceplene

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

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

Behandlingssykluser

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

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

Anbefalt doseregime vises i tabell 2 og 3.

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

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

*Se doseendringer for informasjon om endring av dosen og doseregimet.

Tabell 3: For behandlingssyklus 4–10 med Ceplene og IL-2 gjelder det samme som for tabell 2 ovenfor, med unntak av antall sykluser og varigheten på hvileperiodene.

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

*Se doseendringer for informasjon om endring av dosen og doseregimet.

Doseendringer

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

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

For pasienter som opplever toksisitetstilfeller i grad 1:

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

For pasienter som opplever nevrologisk toksisitet i grad 1–4

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

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

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

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

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

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

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

Ved vedvarende hypotensjon, hodepine, arytmi, hjerte-, lever- og nyretoksisitet:

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

Feber

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

Unormale antall hvite blodlegemer

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

Lokalisert toksisk dermatitt

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Nedsatt leverfunksjon:

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

Barn:

Ceplene anbefales ikke til barn under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Pasienter med signifikant nedsatt hjertefunksjon, f.eks. NYHA-klasse III/IV.
- Pasienter som får systemisk steroidterapi, klonidin og H₂-blokkere.
- Pasienter som har fått allogen stamcelletransplantasjon.
- Pasienter som er gravide.
- Pasienter som ammer.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

- Pasientene bør overvåkes under behandlingen for mulige kliniske komplikasjoner på grunn av hypotensjon eller hypovolemi. Ceplene bør administreres på klinikken under overvåking av lege på første dag av den første behandlingssyklusen. Pasientovervåking på dag 1 skal omfatte vitale tegn, inkludert puls, blodtrykk og respirasjonsfrekvens.
- Pasientovervåkingen under påfølgende behandlingsdager eller -sykluser bør utføres så lenge pasienten fortsetter å oppleve signifikante endringer i vitale tegn under administrasjon av Ceplene. Hvis signifikant hypotensjon eller relaterte symptomer observeres ved påfølgende behandlingssykluser, bør dosen reduseres og, om nødvendig, administreres på sykehus til responsen på behandlingen tillater administrasjon hjemme.
- En bør utvise forsiktighet for pasienter med noe av følgende: symptomatisk perifer arteriell sykdom, tidligere eller nåværende peptiske eller øsofageale sår med blødningsanamnese, klinisk signifikant nyresykdom og slag i løpet av de siste 12 månedene. Der egnet bør en vurdere å gi samtidig behandling med en protonpumphehmer.
- Pasienter med klinisk signifikant infeksjon som krever bruk av antibiotika, antifungale midler eller antivirale midler, eller som har fullført tidligere anti-infeksiøs terapi i løpet av de siste 14 dagene før behandlingen starter, bør behandles med forsiktighet, med mindre bruk av antibiotika og antivirale midler ble brukt profylaktisk.
- Pasienter med tidligere autoimmun sykdom (inkludert systemisk lupus erytematosus, inflammatorisk tarmsykdom, psoriasis og revmatoid artritt) bør behandles med forsiktighet.
- Det anbefales å overvåke laboratorieprøveresultater, inkludert standard hematologiske prøver og blodkjemiprøver.
- Pasienter som får følgende legemidler bør behandles med forsiktighet (se pkt. 4.5):
 - betablokkere eller andre antihypertensiva.

- H₁-blokkere og nevroleptika (antipsykotika) med H₁-reseptorblokkerende egenskaper.
- trisykliske antidepressiva som kan ha H₁- og H₂-reseptorblokkerende egenskaper.
- monoaminoksidasehemmere og antimalaria- og anti-trypanosomale midler.
- nevromuskulærblokkere, narkotiske analgetika og forskjellige kontrastmidler.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

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

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

Monoaminoksidasehemmere, antimalariavirkestoffer og anti-trypanosomale virkestoffer kan endre metabolismen til Ceplene, og bør unngås (se pkt. 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

For Ceplene foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier viste reproduksjonstoksitet, men bare ved maternotoksiske doser, og viste ingen direkte skadelige effekter med tanke på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ceplene sammen med IL-2 skal ikke brukes under graviditet.

Det er ikke kjent om histamin utskilles i morsmelk. Utskillelse i morsmelk er ikke studert i dyreforsøk, men ved maternotoksiske doser hos rotter viste avkommet lett toksisitet under tidlig laktasjon (se pkt. 5.3). Ceplene sammen med IL-2 skal ikke brukes under amming.

Ingen kliniske data er tilgjengelig om Ceplenes effekter på fertilitet. Dyrestudier viste ingen bivirkninger på fertiliteten, bortsett fra en lett reduksjon i implantasjoner og levedyktige fostre (se pkt. 5.3). Fertile kvinner og seksuelt aktive menn skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Ceplene og IL-2.

Se preparatomtalen for IL-2 for informasjon om graviditet og amming ved bruk av IL-2.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Akutt myeloid leukemi

Det ble rapportert om bivirkninger som i det minste muligens var relatert til IL-2- og Ceplene-behandlingen hos nesten alle pasientene i studier av akutt myeloid leukemi (AML).

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

Bivirkninger som oppstår hos minst 5 % av pasientene, og som ble vurdert som i det minste muligens relatert til behandling med lav dose av IL-2 og Ceplene ved AML-studier (n=196 for IL-2- og Ceplene-behandlingsgrenen), er oppført etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$) eller vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: eosinofili, trombocytopeni

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: anoreksi

Psykiatriske lidelser

Vanlige: søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine, svimmelhet, dysgeusi

Hjertesykdommer

Svært vanlige: takykardi

Vanlige: palpitasjoner

Karsykdommer

Svært vanlige: rødme, hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Svært vanlige: hoste, dyspné

Vanlige: tett nese

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: kvalme, dyspepsi, diaré

Vanlige: oppkast, smerter i mellomgulvet, tørr munn

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: utslett

Vanlige: erytem, økt svetting, nattesvette, pruritus

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: artralgi, myalgi

Vanlige: smerter i ekstremitetene, rygg smerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: granulom på injeksjonsstedet, tretthet, pyreksi, erytem på injeksjonsstedet, hetetokter, reaksjoner på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, influensalignende sykdom, rigor, inflammasjon på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet

Vanlige: urtikaria på injeksjonsstedet, bloduttredelser på injeksjonsstedet, utslett på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet, svekkelse, brystmerter

Andre onkologistudier (fremskredne tumorer)

Ceplene og lavdose IL-2 er undersøkt ved andre kliniske studier med andre doser (1,0 mg histamindihydroklorid to ganger daglig) og med et annet doseregime med lavdose IL-2 og interferon-alfa. Følgende bivirkninger som ikke er oppført ovenfor, ble rapportert hos minst 5 % av pasientene og ansett som i det minste muligens relatert til studiemedisinen:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: anemi

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: tørr hud

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: vertigo

Endokrine sykdommer

Vanlige: ervervet hypotyreoidisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: redusert appetitt

Vanlige: dehydrering

Psykiatriske lidelser

Svært vanlige: angst

Vanlige: depresjon

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: parestesi

Karsykdommer

Vanlige: hetetokter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: tungpustethet

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: forstoppelse, abdominal distensjon, stomatitt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: uvelhet, perifert ødem, redusert vekt

Vanlige: fibrose på injeksjonsstedet, smerte

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre cytokiner og immunmodulerende midler L03AX14.

Ceplene/IL-2 er en immunterapi som skal fremme immunmediert destruksjon av resterende myeloide leukemiske celler og dermed forebygge tilbakefall av leukemi. Rollen til Ceplene er å beskytte

lymfocytene, særlig NK-celler og T-celler, som er ansvarlige for den immunmedierte destruksjonen av resterende leukemiceller. Rollen til IL-2 er å fremme funksjonene til NK-cellene og T-cellene ved å aktivere de antileukemiske egenskapene til disse cellene og utvide disse cellepopulasjonene ved å fremme cellesyklusproliferasjon. Mekanismen Ceplene bruker for å forbedre den antileukemiske funksjonen til lymfocytene ved AML, er ikke fullstendig påvist. Det antas å være ved hemming av reaktive oksygenarter (ROS eller "oksygenfrie radikaler"), som syntetiseres av monocytter/makrofager og granulocytter. ROS er påvist å begrense de antileukemiske effektene til lymfocytaktivatorer som IL-2 ved å utløse dysfunksjon og død ved apoptose hos NK-celler og T-celler. Ceplene hemmer NADPH-oksidasen, som fremmer dannelse og frigivning av ROS fra fagocytter. Når oksidasefunksjonen hemmes og ROS-produksjonen reduseres, beskytter Ceplene IL-2-aktiverede NK-celler og T-celler fra oksygenfri, radikalfremmet hemming og apoptose. Samtidig administrasjon av Ceplene og IL-2 skal derfor optimalisere de antileukemiske funksjonene til NK-celler og T-celler.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Histamin absorberes raskt etter subkutan injeksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås omtrent 10 minutter etter avsluttet subkutan infusjon. Histaminkonsentrasjonene og PK var svært varierende på tvers av studiene samt innenfor de normale gruppene av frivillige og pasienter. Pasientene viste en høyere grad av variasjon med tanke på systemisk eksponering sammenlignet med friske forsøkspersoner.

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

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

Det er ikke kjent om histamin går over i placenta.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken (PK) til histamin er tilsvarende hos friske frivillige med normal nyrefunksjon som hos frivillige med mildt, moderat eller kraftig nedsatt nyrefunksjon. Hos personer med kraftig nedsatt nyrefunksjon ble det systoliske og diastoliske blodtrykket redusert ved plasmahistaminkonsentrasjoner som ikke forårsaket noen merkbare reduksjoner i blodtrykket hos andre personer. Derfor kan personer med kraftig nedsatt nyrefunksjon være mer sensitive for de

blodtrykksreducerende effektene av eksogent administrert histamin enn personer med normal nyrefunksjon eller personer med mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Selv om graden av nedsatt nyrefunksjon har liten effekt på PK-disposisjonen for histamin, bør en utvise forsiktighet ved administrasjon av histamin til pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, lokal toleranse og gentoksisitet. I ikke-kliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponeringen til at det indikerer liten klinisk relevans. Det er ikke utført karsinogenisitetstudier med Ceplene.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

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

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ceplene
Skal ikke fryses.

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Fortynnet IL-2 (aldesleukin) dispensert i lukkede polypropylen tuberkulinsprøyter skal oppbevares i kjøleskap (2– 8°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml hetteglass av glass type I, med gummipropp av brombutyl og avrivbar forsegling av aluminium, inneholdende 0,5 ml oppløsning (0,70 ml inkludert overfylling).

Hver eske inneholder 14 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ceplene

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

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

Løsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfelling og misfarging før bruk. Løsningen er klar og fargeløs.

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

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

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

Rekonstituert og fortynnet etter instruksjonene i avsnitt 4.2, er stabiliteten av fortynnet IL-2 (aldesleukin) i lukkede polypropylen tuberkulinsprøyter vist i opptil 21 dager ved oppbevaring i kjøleskap (2– 8°C).

Se avsnitt 4.2 for IL-2 **dispenseringsinstruksjoner**.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EpiCept GmbH,
Goethestrasse 4,
D-80336 München,
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

07/10/2008

10. OPPDATERINGSDATO

Januar 2011

VEDLEGG II

- A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. INNEHAVER AV TILVIRKERTILLATELSE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way, Wingates Industrial Park
Westhoughton, Bolton
Lancashire, BL5 3XX
Storbritannia

B. VILKÅR FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK SOM ER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

- **VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKERHET OG EFFEKT AV LEGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE VILKÅR**

Legemiddelovervåkingssystem

MT-innehaveren må sørge for at systemet for legemiddelovervåking, beskrevet i Modul 1.8.1 av markedsføringstillatelsen, foreligger og fungerer før og mens preparatet er på markedet.

Risikohåndteringsplan

MT-innehaveren forplikter seg til å gjennomføre studier og ytterligere overvåkingsaktiviteter beskrevet i overvåkingsplanen, som angitt i versjon 3.0 av risikohåndteringsplanen (RMP) i Modul 1.8.2 av søknad om markedsføringstillatelse og eventuelle påfølgende oppdateringer av RMP godkjent av CHMP.

I henhold til CHMP retningslinjer for risikohåndteringssystemer for legemidler til human bruk, skal oppdatert RMP sendes inn samtidig med neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapport (PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn

- Når det mottas ny informasjon som kan påvirke gjeldende sikkerhetsspesifikasjon, overvåkingsplan eller risikobegrensende aktiviteter
- Innen 60 dager etter at en viktig milepæl (overvåking eller risikobegrensning) er nådd
- På forespørsel fra det europeiske legemiddelkontoret

C. SÆRLIGE FORPLIKTELSER PÅLAGT INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende plan for studier innen spesifisert tidsramme. Resultatene av disse studiene skal danne grunnlaget for den årlige revurderingen av nytte/risiko-forholdet.

Kliniske aspekter:

Klinisk studie for vurdering av biomarkører og farmakologiske endepunkter for Ceplene pluss lavdose interleukin-2 hos ca 100 voksne pasienter stratifisert ut fra alder over eller under 60 år med akutt myeloid leukemi i første komplette remisjon (CR), med godt karakterisert morfologisk, cytogenetisk og molekylær profil (endelige studieresultater Q4, 2011).

Klinisk studie for vurdering av minimal restsykdom (MRD) for bestemmelse av antileukemisk aktivitet av Ceplene pluss lavdose interleukin-2 hos ca 150 pasienter stratifisert ut fra alder over eller under 60 år med akutt myeloid leukemi i første komplette remisjon (endelige studieresultater Q2, 2012).

Utrede muligheten for å gjennomføre, med samarbeidsgrupper i Europa og/eller USA, en åpen, randomisert multisenterstudie for vurdering av sikkerhet og effekt av Ceplene pluss interleukin-2 hos ca 350 voksne pasienter (stratifisert ut fra alder over eller under 60 år) med akutt myeloid leukemi i første komplette remisjon, innen april 2010.

Hvis dette studiedesignet er gjennomførbart og godkjennes av CHMP, forplikter EpiCept seg til å gjennomføre studien og ha som mål å starte rekruttering innen 1 år etter godkjenning av protokollsynopsis samt en rekruttering på 10 pasienter/måned.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Yttereske

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

0,5 ml oppløsning inneholder 0,5 mg histamindihydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, vann til injeksjon og natriumhydroksid og/eller saltsyre for å justere pH-verdien.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
14 x 2 ml hetteglass
Hvert hetteglass inneholder en dose på 0,5 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

EpiCept GmbH
Goethestrasse 4
D-80336 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ceplene

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning
Histamindihydroklorid
Kun subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hvert hetteglass inneholder en dose på 0,5 ml.

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

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

Les nøye gjennom dette pakkingsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakkingsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakkingsvedlegget.

I dette pakkingsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ceplene er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Ceplene
3. Hvordan du bruker Ceplene
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer
6. Ytterligere informasjon, instruksjoner for egeninjeksjon av Ceplene

1. HVA CEPLENE ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Hva Ceplene er

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

Hva brukes Ceplene mot

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

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

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER CEPLENE

Bruk IKKE Ceplene

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor histamin eller et av de andre innholdsstoffene i Ceplene.
- dersom du har alvorlige **hjerterproblemer**
- dersom du bruker noen av disse legemidlene:
 - **steroider** - som prednison og deksametason. De brukes til å hemme aktivitet i immunsystemet (immunundertrykkende) og redusere inflammasjon
 - **klonidin** – et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk
 - **H₂-blokkere** som cimetidin, ranitidin, famotidin eller nizatidin, som brukes til å behandle magesår, fordøyelsesproblemer (dyspepsi) eller halsbrann
- dersom du har fått stamcelletransplantasjon (en type **benmargstransplantasjon**) fra en donor
- dersom du er **gravid**
- dersom du **ammer**

Vis forsiktighet ved bruk av Ceplene

- Ceplene og IL-2 skal ikke injiseres samtidig. IL-2 må injiseres først. Ceplene må injiseres **1 til 3 minutter senere**.
- Ceplene må **injiseres sakte** i vevet like under huden (**subkutant**), over en periode på omtrent 5 til 15 minutter. Rask injeksjon kan føre til et fall i blodtrykket og få deg til å føle deg svak eller til og med besvime.
- Du begynner behandlingen med Ceplene på klinikk/sykehus under tilsyn av lege. Du må overvåkes for at det skal være mulig å kontrollere hvordan du reagerer på behandlingen. Legen din kontrollerer blodtrykk, puls og lungefunksjon. Legen vil også ta noen blodprøver under behandlingen.
- Hvis du har hatt noen av følgende lidelser, blir du overvåket på sykehus de neste behandlingsdagene eller neste behandlingssyklus.
 - **blødende magesår**,
 - **slag**,
 - **tilsmalning av arteriene** (systemisk perifer arteriell sykdom),
 - **hjertesykdom** (ved alvorlige hjerterproblemer, se **Bruk IKKE Ceplene** ovenfor)
 - tidligere **autoimmun sykdom** (en sykdom der immunsystemet angriper kroppens egne celler eller vev, som systemisk lupus, revmatoid artritt, inflammatorisk tarmsykdom eller psoriasis).
- Hvis du bruker **andre legemidler** som er nevnt under **Bruk av andre legemidler sammen med Ceplene**, eller hvis du skal gjennomgå en **operasjon** eller en spesiell **røntgenundersøkelse som krever en injeksjon**, må du rådføre deg med legen din.
- Hvis du **har en infeksjon**, vil legen din overvåke deg nøye. Hvis du **har hatt en infeksjon** i løpet av de siste 14 dagene før behandlingsstart, som gjorde det nødvendig å bruke legemidler for å behandle infeksjon (antibiotika, soppmidler eller antivirale midler), vil legen din overvåke deg nøye.
- Hvis du har **nyreproblemer**, må du rådføre deg med legen din før du bruker dette legemidlet. Det kan oppstå redusert blodtrykk.
- Hvis du har **leverproblemer**, må du rådføre deg med legen din før du bruker dette legemidlet. Legen kan endre doseringen.

Barn og ungdom

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

Bruk av andre legemidler sammen med Ceplene

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

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

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

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

Graviditet og amming

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

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

Det er viktig at både menn og kvinner som får Ceplene og IL-2, bruker prevensjon for å unngå å unnfange barn under behandlingen.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. HVORDAN DU BRUKER CEPLENE

Bruk alltid Ceplene slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

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

Dosering

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

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 injiseres to ganger daglig som en subkutan injeksjon (i vevet rett under huden), 1 til 3 minutter

før injeksjonen med Ceplene. Hver dose beregnes ut fra kroppsvekten. **Du skal bruke 16 400 IE* per kg kroppsvekt.** Legen din forteller deg hvor mye det er, og hvordan du skal injisere det.

*IE = internasjonale enheter, et mål som angir mengden IL-2.

Ceplene

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

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

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

Behandlingsperioder og behandlingspauser

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

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

Injisere Ceplene selv

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

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

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

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

Legen din informerer deg hvis det er aktuelt for deg å bruke en sprøytepumpe til å regulere injeksjonen av Ceplene. Hvis du bruker en sprøytepumpe, må du følge instruksjonene fra pumpeprodusenten og ta hensyn til opplæringen du får fra lege, sykepleier og/eller apotek.

Dersom du tar for mye av Ceplene

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

Dersom du har glemt å ta Ceplene

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

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

4. MULIGE BIVIRKNINGER

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

Hvis du opplever bivirkninger under eller kort tid etter injeksjonen, må du informere legen din.

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

Svært vanlige bivirkninger (som oppstår hos mer enn 1 av 10 personer som bruker legemidlet)

- Økning i antallet av visse typer hvite blodlegemer (eosinofili) og nedgang i antallet trombocytter (trombocytopeni)
- Hodepine, svimmelhet og tretthet
- Endret smaksoppfattelse (dysgeusi)
- Raske hjerteslag (takykardi)
- Rødme og lavt blodtrykk (hypotensjon), som fører til ørhet og besvimelse
- Hoste, pustebesvær (dyspné)
- Kvalme, fordøyelsesbesvær (dyspepsi) og diaré
- Utslett
- Ledd- og muskelsmerter (artralgia og myalgi)
- Betent, granulert hud på injeksjonsstedet, tretthet, feber (pyreksi), rødme på injeksjonsstedet, varmfølelse, kløe på injeksjonsstedet, influensalignende symptomer, skjelvinger (rigor), inflammasjon på injeksjonsstedet og smerter

Vanlige bivirkninger (som oppstår hos mindre enn 1 av 10, men mer enn 1 av 100 personer som bruker legemidlet)

- Manglende appetitt
- Søvnproblemer (søvnløshet)
- Følelse av egne hjerteslag (palpitasjoner)
- Tett nese
- Oppkast, smerter i mellomgulvet og tørr munn
- Unormal rødhet i huden (erytem), økt svette, nattesvette og kløe (pruritus)
- Smerter i lemmene og ryggsmarter
- Elveblest, bloduttredelser, utslett og hevelse på injeksjonsstedet, svekkelser og brystmerter

Bivirkninger som er observert når Ceplene brukes til andre typer behandling

Svært vanlige bivirkninger (som oppstår hos mer enn 1 av 10 personer som bruker legemidlet)

- Tørr hud
- Angst
- Følelse av generelt ubehag eller uvelhet
- Væskeansamlinger i kroppen, særlig i bena, og vekttap

Vanlige bivirkninger (som oppstår hos mindre enn 1 av 10, men mer enn 1 av 100 personer som bruker legemidlet)

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

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Interleukin-2 (IL-2, aldesleukin)

Ferdigfylte, lukkede sprøyter med fortynnet IL-2 tilberedt av apoteket, oppbevares i kjøleskap (2° – 8°C) fram til de skal brukes.

Ceplene

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

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetningen av Ceplene

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

Hvordan Ceplene ser ut og innholdet i pakningen

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

Ceplene er tilgjengelig i pakninger på 14 hetteglass til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

EpiCept GmbH, Goethestrasse 4, D-80336 München, Tyskland.

Tilvirker

Catalent UK Packaging Ltd, Lancaster Way, Wingates Industrial Park, Westhoughton, Bolton, Lancashire, BL5 3XX, Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Meda Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166
Terhulpesteenweg 166
1170 Brussels
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

Luxembourg/Luxemburg

Meda Pharma S.A./N.V.
Chaussée de la Hulpe 166
Terhulpesteenweg 166
B-1170 Brussels
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5 04 08 11

България

Екофарм ЕООД
Бул. Черни връх 14; бл.3.

Magyarország

MEDA Pharma Hungary Kereskedelmi Kft.
1139 Budapest

1421 София
Тел.: + 359 2 950 44 10

Česká republika

MEDA Pharma s.r.o.
Kodaňská 1441 / 46
100 10 Praha 10
Tel: +420 234 064 201

Danmark

Meda AS
Solvang 8
3450 Allerød
Tlf: +45 44 52 88 88

Deutschland

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel: +49 (0) 6172 888 01

Eesti

Meda Pharma SIA
Narva mnt. 11D
EE10151 Tallinn
Tel: +372 62 61 025

Ελλάδα

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας, 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690

España

Meda Pharma S.A.U.
Avenida de Castilla, 2
Parque Empresarial San Fernando
Edificio Berlín
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
Tel: +34 91 669 93 00

France

MEDA Pharma SAS
25 Boulevard de l'Amiral Bruix
F-75016 Paris
Tél: +33 (0)1 56 64 10 70

Ireland

Meda Health Sales Ireland Ltd.
Office 10
Dunboyne Business Park
Dunboyne
Co Meath
Tel: +353 1 802 66 24

Váci ut 91
Tel: +36 1 236 3410

Malta

Alfred Gera & Sons Ltd.
10 Triq Il Masgar
Qormi
Qrm 3217
Tel: +356 21 446205

Nederland

MEDA Pharma B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen
Tel: +31 (0)20 751 65 00

Norge

Meda A/S
Askerveien 61
1384 Asker
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

MEDA Pharma GmbH
Guglgasse 15
1110 Wien
Tel: + 43 (0)1 86 390 0

Polska

Meda Pharmaceuticals Sp.z.o.o.
Al. Jana Pawla II 15
00-828 Warszawa
Tel: +48 22 697 7100

Portugal

MEDA Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Rua do Centro Cultural, 13
1749-066 Lisboa
Tel: +351 21 842 0300

România

SODIMED SRL
B-dul Timișoara, nr. 100G, sector 6
București
Tel.: + 40 (0) 21 408 63 34

Slovenija

Medical Intertrade d.o.o.
Karlovska cesta 1
1000 Ljubljana
Tel: +386 1 2529 113

Ísland

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Svíþjóð
Sími: +46 8 630 1900

Italia

Meda Pharma S.p.A.
Viale Brenta, 18
20139 Milano
Tel: +39 02 57 416 1

Κύπρος

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας, 3
GR-15231 Χαλάνδρι-Αττική
Τηλ: +30 210 6 77 5690
Ελλάδα

Latvija

Meda Pharma SIA
Ojāra Vācieša iela 13
LV-1004 Rīga
Tāl: +371 7 805 140

Lietuva

Meda Pharma SIA
Veiverių g. 134
LT-46352 Kaunas
Tel. + 370 37330509

Slovenská republika

MEDA Pharma spol. s. r.o.
Trnavská cesta 50
821 02 Bratislava
Tel: +421 2 4914 0172

Suomi/Finland

Meda Oy
Vaisalanatie 4/Vaisalavägen 4
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 20 720 9550

Sverige

Meda AB
Box 906
170 09 Solna
Tel: +46 (0)8 630 1900

United Kingdom

Meda Pharmaceuticals Ltd.
Skyway House
Parsonage Road
Takeley
Bishop's Stortford
CM22 6PU
Tel.: + 44 845 460 0000

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent i januar 2011.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov. Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

INSTRUKSJONER FOR EGENINJEKSJON AV CEPLENE

Dette punktet inneholder informasjon om hvordan du injiserer Ceplene selv.

Generell informasjon om doser og hvordan du bruker Ceplene og IL-2, finner du i pkt. 3, "HVORDAN DU BRUKER CEPLENE".

Les nøye gjennom disse instruksjonene. Det er viktig at du ikke prøver å injisere selv før du har fått opplæring fra lege eller sykepleier. Hvis det er noe du er usikker på i forbindelse med injeksjonene, eller du har andre spørsmål, må du kontakte lege eller sykepleier.

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

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

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

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

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

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

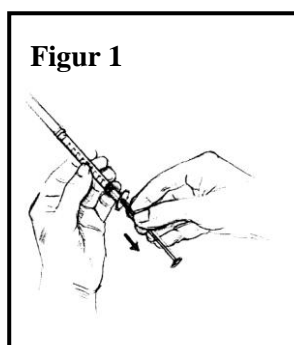
KLARGJØRING FOR INJEKSJON AV CEPLENE

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

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

Metode

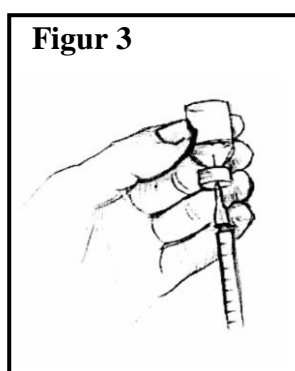
1. Ta 1 hetteglass ut av esken. Kontroller utløpsdatoen (EXP) på etiketten på hetteglasset.
2. Må ikke brukes hvis dagens dato er etter siste dato i angitt måned.
3. Vask hendene grundig med såpe og vann.
4. Dobbeltsjekk etiketten på hetteglasset, så du er sikker på at du bruker riktig medisin. Oppløsningen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



8. Trekk beskyttelseshetten rett av nålen. Sett hetteglasset på en flat overflate, stikk nålen rett gjennom gummiproppen og inn i hetteglasset.
9. Skyv sprøyttestempelet ned for å injisere luft i hetteglasset. **Se figur 2.**



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



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

INSTRUKSJONER FOR INJEKSJON

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

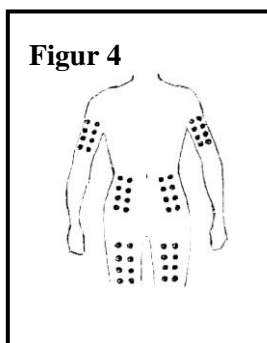
Du trenger følgende til injeksjonen:

- 1 klargjort sprøyte for IL-2-injeksjonen (se pakningsvedlegget for IL-2, og følg doseinstruksjonene fra legen).
- 1 klargjort sprøyte med Ceplene.
- Injeksjonstørk.
- En tidtaker eller klokke med sekundviser.
- En punksjonssikker beholder, slik at du kan avhende brukte sprøyter på en sikker måte.

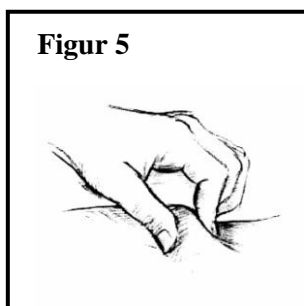
Metode

1. Finn et komfortabelt sted med god belysning, der du kan både sitte og legge deg ned. Legg de forhåndsklargjorte sprøytene med IL-2, Ceplene og et åpent injeksjonstørk på et sted der du får lett tak i dem. For din sikkerhets skyld er det svært viktig at du sitter et sted der du kan lene deg tilbake eller legge deg ned mens du tar injeksjonen.
2. Injiser IL-2 slik du har blitt forklart.
3. Vent i 1 til 3 minutter.

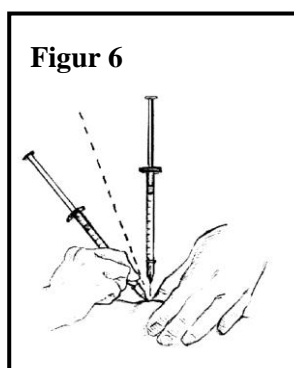
4. Finn ut hvor du vil injisere Ceplene. Du kan velge innsiden eller utsiden av lår, armer eller mage. **Ceplene og IL-2 må ikke injiseres i samme område.** Hvis du for eksempel injiserer IL-2 i venstre arm, kan du injisere Ceplene i venstre eller høyre lår, magen eller høyre arm. Veksle alltid mellom injeksjonsstedene. **Figur 4** viser mulige injeksjonssteder.



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

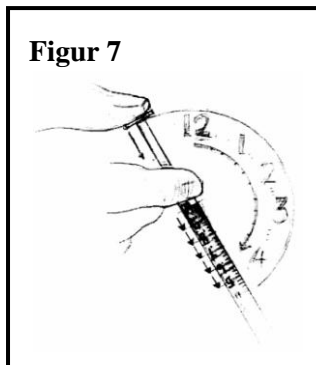


7. Hold nålen enten vertikalt (90°) eller i en vinkel på 45° grader i forhold til huden, og stikk den inn under huden så langt den kommer i én rask bevegelse. Nålen må stikkes under huden, men ikke inn i en blodåre under huden. **Se figur 6.**



8. Trekk stempellet sakte tilbake. **Hvis det kommer frem blod, må du ikke injisere Ceplene. Da har nålen gått inn i en blodåre.** Trekk ut og kast sprøyten som forklart. Finn frem nye forbruksartikler og start prosessen på nytt, selv om det har gått 3 minutter etter injeksjonen av IL-2.

9. Legg merke til de nummererte merkene på hver sprøyte. Hvert merke (0,1, 0,2, 0,3 osv.) står for en tiendedel av en milliliter (0,1 ml).
10. Trykk sprøytetempellet ned, og injiser en tiendedel av en milliliter (0,1 ml) hvert minutt, eller saktere hvis legen din har informert deg om det. **Se figur 7.**



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