

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med 0,5 ml opløsning indeholder 0,5 mg histamindihydrochlorid.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Opløsning til injektion.

Klar, farveløs, vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ceplene vedligeholdelsesbehandling er indiceret til voksne patienter med akut myeloid leukæmi i første remission, som er under behandling med interleukin-2 (IL-2). Ceplenes virkning er ikke påvist fuldstændigt hos patienter over 60 år.

4.2 Dosering og administration

Vedligeholdelsesbehandling med Ceplene bør gennemføres efter afsluttet konsolideringsbehandling af patienter, som er under behandling med IL-2, under overvågning af en læge med erfaring i behandling af akut myeloid leukæmi.

Dosering

Doseringsvejledningen for Ceplene i kombination med IL-2 fremgår nedenfor.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 administreres 2 gange dagligt som en subkutan injektion 1-3 minutter inden administration af Ceplene. Hver IL-2-dosis er 16.400 IE/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) er kommercielt tilgængeligt som rekombinant IL-2; aldesleukin. Retningslinjer for dispensering og opbevaring i punkt 6.6 er specifikke for aldesleukin.

Ceplene

0,5 ml opløsning er tilstrækkeligt til en enkelt dosis (se punkt 6.6).

Ceplene gives 1 til 3 minutter efter hver injektion af IL-2. Hver dosis 0,5 ml Ceplene injiceres langsomt over 5-15 minutter.

Behandlingscykluser

Ceplene og IL-2 gives over 10 behandlingscykluser: Hver cyklus består af en behandlingsperiode på 21 dage (3 uger) efterfulgt af en 3-ugers eller 6-ugers behandlingsfri periode.

For cyklus 1-3 består hver cyklus af 3 ugers behandling efterfulgt af en 3-ugers behandlingsfri periode. For cyklus 4-10 består hver cyklus af 3 ugers behandling efterfulgt af en 6-ugers behandlingsfri periode.

Det anbefalede doseringsregime er vist i tabel 1 og 2.

Tabel 1: Behandlingscyklus 1-3 med Ceplene og IL-2

Ugenummer (u)*			Behandling*
Cyklus 1	Cyklus 2	Cyklus 3	
u.1 til u.3 (Dag 1-21)	u.7 til u.9 (Dag 1-21)	u.13 til u.15 (Dag 1-21)	IL-2 16.400 IE/kg efterfulgt af 0,5 ml Ceplene. To gange daglig.
u.4 til u.6	u.10 til u.12	u.16 til u.18	Behandlingsfri (3 uger)

*se dosisjustering vedrørende bestemmelser for ændring af dosis og doseringsplan

Tabel 2: Behandlingscyklus 4-10 med Ceplene og IL-2 er den samme som i tabel 1 ovenfor bortset fra antallet af cykluser og varigheden af de behandlingsfri perioder

Ugenummer (u)*							Behandling*
Cykluser							
4	5	6	7	8	9	10	
u.19 til u.21	u.28 til u.30	u.37 til u.39	u.46 til u.48	u.55 til u.57	u.46 til u.66	u.73 til u.75	IL-2 16.400 IE/kg efterfulgt af 0,5 ml Ceplene. To gange daglig.
u.22 til u.27	u.31 til u.36	u.40 til u.45	u.49 til u.54	u.58 til u.63	u.67 til u.72	u.76 til u.81	Behandlingsfri (6 uger)

*se dosisjustering vedrørende bestemmelser for ændring af dosis og doseringsplan

Dosisjustering

Patienterne bør overvåges med hensyn til forventede symptomatiske bivirkninger og laboratorieændringer forbundet med denne behandling. Ceplene og IL-2-doserne bør justeres efter behov på grundlag af den enkelte patients tolerance over for behandlingen. Det anbefales, at dosisjustering foretages tidligt i behandlingsforløbet. Dosisreduktion kan være midlertidig eller permanent.

Hvis der forekommer Ceplene relaterede toksiciteter (såsom hypotension, hovedpine), kan injektionstiden øges fra 5 minutters varighed til maksimalt 15 minutter.

Patienter, som oplever grad 1-toksicitet hændelser

Ingen anbefalinger om ændret dosis undtagen ved grad 1-neurologisk toksicitet og grad 1-generaliseret toksisk dermatitis. Se de relevante afsnit herunder vedrørende anbefalinger vedrørende disse hændelser af grad 1-toksicitet:

Patienter, der oplever grad 1-neurologisk toksicitet

- Ved grad 1 til 3-toksicitet bør behandlingen seponeres, indtil toksiciteten er reduceret til grad 0. Behandling bør derefter genoptages med 20 % dosisreduktion for både Ceplene og IL-2.
- Ved grad 4-toksicitet bør seponering af behandlingen overvejes.

Patienter, som oplever grad 1-4 generaliseret toksisk dermatitis

- Ved grad 1-toksicitet bør behandlingen udsættes i 48 timer, eller indtil alle symptomer er afhjulpet. Behandling bør derefter genoptages med fuld dosis Ceplene, men med 20 % reduktion af IL-2-dosis.
- Ved grad 2-toksicitet bør IL-2-dosis reduceres med 50 % og kun øges til fuld dosis, hvis symptomerne ikke opstår igen. Der skal gå 60 minutter mellem indgivelsen af Ceplene-dosen og IL-2-dosen. Dette tidsinterval bør opretholdes gennem hele behandlingsforløbet.
- Ved grad 3 til 4-toksicitet bør behandlingen seponeres og først genoptages, når hændelserne ikke længere forekommer. Behandling bør ikke genoptages, før der er foretaget en risk/benefit-vurdering for patienten.

Patienter, som oplever grad 2-toksicitet (inklusive kardial, renal, hepatisk funktion)

- Behandling bør seponeres, indtil hændelsen er returneret til grad 1
- Injektionstiden for Ceplene bør udvides til maksimalt 15 minutter.
- Ved kardial, hepatisk eller renal toksicitet bør dosis reduceres med 20 % for både Ceplene og IL-2.

Patienter, som oplever grad 3- og 4-toksicitet (inklusive hypotension, arytmie)

- Behandling bør seponeres, indtil hændelsen er afhjulpet. Det kan overvejes at udsætte behandlingen med maksimalt én behandlingscyklus for at bringe grad 3- og 4-hændelserne til ophør.

Ved vedvarende hypotension, hovedpine, arytmie samt kardial, hepatisk, renal toksicitet

- Injektionstiden for Ceplene bør udvides til maksimalt 15 minutter.
- Dosis for både Ceplene og IL-2 bør reduceres med 20 %.

Feber

- IL-2-indgift kan seponeres i 24 timer og derefter genoptages ved et 20 % reduceret dosisniveau.

Abnormt leukocytaltal

- IL-2-dosis kan reduceres med 20 % i den resterende del af behandlingsforløbet, og hvis abnorme leukocytaltal forekommer igen i den efterfølgende cyklus, anbefales en permanent IL-2-reduktion.

Lokaliseret toksisk dermatitis

- Behandlingen bør seponeres, indtil symptomerne er forsvundet. Behandlingen kan genoptages med en fuld dosis Ceplene og en 50 % IL-2-dosis.

Specielle patientpopulationer

Ældre patienter

Ceplenes virkning er ikke påvist fuldstændigt hos patienter over 60 år.

Nyreinsufficiens

Patienter med nyreinsufficiens kan være mere følsomme over for den blodtryks-sænkende virkning af Ceplene. Selvom graden af nyreinsufficiens ikke har nogen påviselig effekt på Ceplenes

farmakokinetiske egenskaber, anbefales det, at der udvises forsigtighed, når Ceplene gives til patienter med svær nyreinsufficiens. Dosisreduktion af Ceplene er dog normalt ikke påkrævet hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Ceplene bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær leverinsufficiens (se punkt 5.2). Plasmaniveauerne af Ceplene er højere hos patienter med moderat og svær leverinsufficiens, og disse patientgrupper har en tendens til at opleve mere takykardi og lavere blodtryk efter Ceplene-doser end patienter med normal eller mild leverinsufficiens. Lægemiddelniveauerne i plasma var dog ikke prædiktiv for bivirkninger, og virkningen af lægemidlet korrelerede ikke fuldt ud med eksponeringen for lægemidlet. Dosisreduktion af Ceplene er normalt ikke påkrævet hos patienter med leverinsufficiens, men der bør udvises forsigtighed hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Ceplene's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ceplene er kun til subkutan anvendelse.

Ét til 3 minutter efter den subkutane indgivelse af IL-2 bør Ceplene indgives ved langsom subkutan injektion med en hastighed, som ikke må overskride 0,1 ml (0,1 mg histamindihydrochlorid) pr. minut. Den normale indgivelsestid for en dosis på 0,5 ml Ceplene er 5 minutter. For at mindske eventuelle bivirkninger kan indgivelsestiden forlænges til maksimalt 15 minutter, se nedenfor. Ceplene kan gives intravenøst med en bærbar infusionspumpe eller subkutant ved kontrolleret manuel injektion med en tidsstyret injektionssprøjte.

Den første dosis Ceplene og IL-2 på dag 1 ved initiering af første behandlingscyklus bør indgives på klinikken/afdelingen under direkte overvågning af en læge. Overvågning af patienten på dag 1 bør omfatte vitale tegn såsom puls, blodtryk og respirationsfrekvens. Hvis der forekommer signifikant ændring i en patients vitale tegn, bør lægen vurdere patientens tilstand og fortsætte overvågningen, og under efterfølgende behandlinger bør disse patienter fortsat overvåges.

Efterfølgende Ceplene-injektioner kan foretages i hjemmet af patienten selv, hvis denne udviser god forståelse for de nødvendige forholdsregler og har vist tilstrækkelig færdighed til at foretage injektionen.

Injektioner skal helst foretages i overvågede omgivelser under tilstedeværelse af et voksent familiemedlem, en ven eller anden omsorgsperson, som er i stand til at reagere korrekt, hvis der skulle vise sig tegn eller symptomer på hypotension.

De foretrukne injektionsområder er lår og abdomen. Ceplene bør ikke injiceres i samme anatomiske område som IL-2.

Der bør være mindst 6 timer mellem de to daglige doser af IL-2 og Ceplene. Patienter bør forholde sig i ro i 20 minutter efter injektion af Ceplene.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af Interleukin-2 (aldesleukin) før administration, se produktresumé for kommercielt tilgængeligt IL-2.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

- Patienter med betydelig hjerteinsufficiens, f.eks. NYHA klasse III/IV.
- Patienter i behandling med systemisk steroidbehandling, clonidin og H₂-blokkere.
- Patienter, der har modtaget allogent stamcelletransplantat.
- Under graviditet.
- Under amning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ceplene bør gives 1 til 3 minutter efter indgivelsen af IL-2 – og ikke samtidigt. Hurtig subkutan injektion eller injektion i et vaskulært område kan forårsage alvorlig hypotension, takykardi eller synkope.

Behandling med Ceplene i forbindelse med IL-2 bør foretages med forsigtighed hos patienter med dårligt afhjulpet hjerteinsufficiens. Patienter med hjertesygdom bør vurderes med hensyn til ventrikulær uddrivningsfraktion og hjertevæg-funktion ved hjælp af ekkokardiografi eller nuklearmedicinsk stresstest, og de skal behandles med forsigtighed.

Patienterne bør overvåges under behandlingen med hensyn til mulige kliniske komplikationer forårsaget af hypotension eller hypovolæmi. Ceplene bør gives på hospitalet under overvågning af lægen på dag 1 i den første behandlingscyklus. Overvågning af patienten på dag 1 bør omfatte vitale tegn såsom puls, blodtryk og respirationsfrekvens.

På de efterfølgende behandlingsdage eller -cyklusser bør overvågningen fortsættes, så længe patienten oplever signifikante ændringer i vitale tegn under behandlingen med Ceplene. Hvis der observeres signifikant hypotension eller relaterede symptomer i de efterfølgende behandlingscyklusser, bør dosisreduktion initieres, og om nødvendigt bør indgivelsen foretages på hospitalet, indtil responsen på behandlingen muliggør indgivelse i hjemmet.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med en eller flere af følgende lidelser: symptomatisk perifer arteriesygdom, tidligere eller eksisterende peptisk eller øsofageal ulcussygdom med blødning, klinisk signifikant nyresygdom og apopleksi i anamnesen inden for de sidste 12 måneder. Hvor det er relevant, bør samtidig behandling med en protonpump hæmmer overvejes.

Patienter med klinisk signifikant infektion, som kræver behandling med antibiotika, antimykotika eller antivirale midler, eller patienter, som inden for 14 dage før initiering af behandling har gennemgået behandling mod infektion, bør behandles med forsigtighed, medmindre brugen af antibiotika og antivirale midler havde profylaktiske formål.

Patienter, der tidligere har haft en autoimmun sygdom i anamnesen (såsom systemisk lupus, inflammatorisk tarmsygdom, psoriasis og rheumatoid arthritis) bør behandles med forsigtighed. Monitorering af laboratorieprøveresultater anbefales, herunder standard hæmatologiske analyser og blodprøver.

Patienter, som får følgende lægemidler, bør behandles med forsigtighed (se punkt 4.5)

- Beta-blokkere eller andre antihypertensive midler.
- H₁-blokkere og neuroleptika (antipsykotika) med H₁-receptorblokerende egenskaber.
- Tricykliske antidepressiver, som kan have H₁- og H₂-receptorblokerende egenskaber.
- Monoaminoxidasehæmmere og malariamidler og antitypanosomale midler.
- Neuromuskulære blokkere, narkotiske analgetika og forskellige kontrastmedier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da doseringen varierer, når Ceplene anvendes sammen med IL-2, bør lægerne også gøre sig bekendt med produktresuméet for IL-2 og de respektive lægemiddelinteraktioner, som er angivet heri.

H₂-receptorantagonister med imidazolstrukturer svarende til histamin, f.eks. cimetidin, systemiske steroider og clonidin, må ikke anvendes ved behandling med Ceplene (se punkt 4.3).

Beta-blokkere og andre antihypertensiva bør anvendes med forsigtighed ved behandling med Ceplene. Samtidig anvendelse af lægemidler med kardiotoxisk virkning eller med blodtrykssænkende virkninger kan forøge Ceplenes toksicitet.

H₁-receptorblokerende antihistaminer eller neuroleptika (antipsykotika) med H₁-receptorblokerende egenskaber, som kan nedsætte virkningen af Ceplene, bør undgås.

-Tricykliske antidepressiver, som kan have H₁- og H₂-receptorblokerende egenskaber, bør undgås.

Monoaminoxidasehæmmere, malariamedicin og antitrypanosomalt aktive stoffer kan ændre metabolismen af Ceplene og bør undgås (se punkt 4.4).

Det er bemærket, at neuromuskulære blokkere, narkotiske analgetika og forskellige kontraststoffer kan forårsage frigørelse af endogent histamin. Derfor bør den additive virkning af behandling med Ceplene tages i betragtning hos patienter, som skal gennemgå diagnostiske eller kirurgiske indgreb, før sådanne procedurer igangsættes (se punkt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention til mænd og kvinder

Fertile kvinder og seksuelt aktive mænd bør anvende effektive præventionsmetoder under behandling med Ceplene og IL-2.

Graviditet

Der foreligger ingen tilgængelige kliniske data om graviditeter eksponeret for Ceplene. Dyrestudie har vist reproduktionstoksicitet, men kun ved maternotoksiske doser, og der er ikke indikeret direkte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødselsproces eller postnatal udvikling (se punkt 5.3). Ceplene i kombination med IL-2 må ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt histamin udskilles i human modermælk. Udskillelse af histamin i mælk er ikke undersøgt hos dyr, men ved maternotoksiske doser hos rotter blev der observeret svag toksicitet hos rotteunger i den tidlige laktationsperiode (se punkt 5.3). Ceplene i kombination med IL-2 må ikke anvendes under amning.

Der henvises til produktresuméet for IL-2 vedrørende information om graviditet og amning under brug af IL-2.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af Ceplene på human fertilitet. Studie med dyr viste ingen uønsket virkning på fertiliteten bortset fra en svag nedgang i implantationer og levedygtige fostre (se punkt 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ceplene påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Anvendelsen af Ceplene kan forårsage hypotension og kan resultere i svimmelhed af forskellig grad og uklart syn. Efter indgivelsen af Ceplene bør patienten vente i mindst en time, inden han / hun fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Der er indberettet bivirkninger, som med rimelighed kan henføres til behandling med IL-2 og Ceplene for næsten alle patienter i studier af akut myeloid leukæmi (AML).

De mest almindelige bivirkninger (anført i faldende hyppighedsgrad), som blev oplevet af 30 % eller flere af patienterne i behandling med IL-2 og Ceplene, var følgende: Rødmen, hovedpine, træthed, granulom på injektionsstedet, pyreksi og erythem på injektionsstedet.

Tabel over bivirkninger

De bivirkninger, som anses for med rimelighed at kunne henføres til behandlingen med lave doser af IL-2 i kombination med Ceplene i AML-studierne (n=280 for IL-2 plus Ceplene-behandlingsgruppen), er anført nedenfor efter organklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne ordnet efter faldende sværhedsgrad. Hyppighed defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældne ($< 1/10.000$), eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	øvre luftvejsinfektioner	Meget almindelig
	pneumoni	Almindelig
Blod- og lymfesystem	eosinofili, trombocytopeni	Meget almindelig
	leukopeni	Almindelig
	neutropeni	
Metabolisme og ernæring	anoreksi	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	insomni	Almindelig
Nervesystemet	hovedpine, svimmelhed, dysgeusi	Meget almindelig
Hjerte	takykardi	Meget almindelig
	palpitationer	Almindelig
Vaskulære sygdomme	rødmen, hypotension	<u>Meget almindelig</u>
Luftveje, thorax og mediastinum	hoste, dyspnø	Meget almindelig
	tilstoppet næse	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	kvalme, dyspepsi, diarré	Meget almindelig
	opkastning, mavesmerter, mundtørhed, gastritis, abdominal distension	Almindelig
Hud og subkutane væv	udslæt	Meget almindelig
	erythem, hyperhidrose, nattesved, pruritus	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi, myalgi	Meget almindelig
	smerter i ekstremiteter, rygsmarter	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet	granulom på injektionsstedet, træthed, pyreksi, erythem på	Meget almindelig

	injektionsstedet, følelse af varme, reaktion på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, influenzalignende sygdom, kulderystelser, inflammation på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet	
	urticaria på injektionsstedet, blå mærker på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, asteni, brystmerter	Almindelig

Andre onkologiske undersøgelser (fremskreden tumor)

Ceplene og lave doser af IL-2 er undersøgt i andre kliniske studier med forskellige doser (1,0 mg histamindihydrochlorid to gange daglig) og med forskellige dosisregimer med lave doser af IL-2 og interferon-alfa. Følgende bivirkninger, som ikke er anført ovenfor, var i det mindste med en vis sandsynlighed relateret til studiemedicinen:

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod- og lymfesystem	anæmi	Almindelig
Det endokrine system	hypothyroidisme	Almindelig
Metabolisme og ernæring	nedsat appetit	Meget almindelig
	dehydrering	Almindelig
Psyriske forstyrrelser	angst	Meget almindelig
	depression	Almindelig
Nervesystemet	paræstesi	Almindelig
Øre og labyrint	vertigo	Almindelig
Vaskulære sygdomme	hedeture	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	hvæsende vejrtrækning	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	konstipation, abdominal udspilning, stomatitis	Almindelig
Hud og subkutane væv	tør hud	<u>Meget almindelig</u>
Almene symptomer og reaktioner på injektionsstedet	utilpashed, perifert ødem	Meget almindelig
	fibrose omkring injektionsstedet, smerter	Almindelig
Investigations	vægtreduktion	<u>Meget almindelig</u>

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Indgivelse af Ceplene eller IL-2 ved hurtig injektion eller injektion i vaskulære områder i højere doser end de godkendte kan forstærke bivirkningerne ved Ceplene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunstimulerende midler, andre immunstimulerende ATC-kode: L03AX14.

Virkningsmekanisme

Ceplene/IL-2 er en immunterapi, som har til formål at inducere immunmedieret destruktion af resterende akut myeloid leukæmiceller og derved forhindre leukæmi-recidiv. Ceplenes rolle er at beskytte lymfocytterne, især NK-celler og T-celler, som er ansvarlige for den immunmedierede destruktion af resterende leukæmiceller. IL-2's rolle er at fremme NK-cellernes og T-cellernes funktion ved at aktivere disse cellers antileukæmiske egenskaber og ved celledeling øge antallet af disse celler.

Farmakodynamisk virkning

Den mekanisme, hvorved Ceplene forbedrer den antileukæmiske lymfocytaktivitet ved AML, er ikke fuldstændigt klarlagt. Det anses for sandsynligt, at det sker ved inhibering af reaktive oxygenarter (ROS eller "oxygen-frie radikaler"), som syntetiseres af monocytter/makrofager og granulocytter. ROS vides at begrænse den antileukæmiske virkning af lymfocyt-aktivatorer som IL-2 ved at udløse dysfunktion og død ved apoptose i NK-celler og T-celler. Ceplene hæmmer NADPH-oxidase, som initierer dannelse og frigørelse af ROS ud fra fagocytter. Ved at hæmme oxidasefunktionen og nedsætte produktionen af ROS beskytter Ceplene de NK-celler og T-celler, som aktiveres af IL-2, mod hæmning og apoptose forårsaget af oxygenfrie radikaler. Samtidig anvendelse af Ceplene og IL-2 har derfor til formål at optimere de antileukæmiske funktioner af NK-celler og T-celler.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført 2 kliniske undersøgelser for at vurdere brugen af Ceplene til fastholdelse af remission hos voksne AML-patienter. AML-1 var en eksplorativ undersøgelse, som omfattede 39 AML-patienter i remission med henblik på at fastlægge doseringen samt muligheden for at give Ceplene sammen med IL-2. Resultaterne fra denne pilotundersøgelse blev anvendt til at udforme og gennemføre en multinational fase III-undersøgelse. Den randomiserede fase III-undersøgelse (0201) sammenlignede Ceplene plus IL-2-behandling med ingen behandling hos 261 patienter i første remission (CR1) og hos yderligere 59 patienter i efterfølgende remission efter recidiv (CR>1). For CR1-patienter øgedes den gennemsnitlige varighed af leukæmifri overlevelse fra 291 dage (9,7 måneder) til 450 dage (15 måneder) efter Ceplene/IL-2 i forhold til ingen vedligeholdelsesbehandling (*Intention to Treat* [ITT], $p=0,01$, $n=261$). Andelen af CR1-patienter, som forblev leukæmifri i 3 år efter behandling med Ceplene+IL-2, var 40 % mod 26 % af de patienter, som ikke fik denne behandling ($p=0,01$).

Pædiatrisk population

Ceplene er indiceret til voksne patienter. Der foreligger ingen data for dens farmakodynamiske virkning hos børn og unge under 18 år.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel, fordi det drejer sig om en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Histamin absorberes hurtigt efter subkutan injektion. Maksimal plasmakoncentration opnås ca. 10 minutter efter afslutning af subkutan infusion. Histaminkoncentrationer og PK varierede meget på tværs af undersøgelserne samt inden for grupperne af raske frivillige og patientgrupper.

Fordeling

Patienterne udviste større forskellighed med hensyn til systemisk eksponering end de raske personer. Samlet systemisk eksponering for Ceplene var større hos patienter end de raske personer. Men denne forskel var ikke statistisk signifikant.

Det vides ikke, om histamin passerer placenten.

Biotransformation/Elimination

Histamin udskilles ved metabolisme i nyrerne, leveren og andre væv. De vigtigste enzymer, som medvirker ved nedbrydning af histamin, er HNMT (histamin-N-metyltransferase) og DAO (diaminoxidase). Metabolitterne udskilles hovedsageligt via urinen. Den gennemsnitlige halveringstid var 0,75 til 1,5 time i patientgrupperne.

Der er ingen signifikante virkninger med hensyn til alder og vægt på histaminets farmakokinetiske egenskaber. Clearance af Ceplene er næsten dobbelt så høj hos kvinder som hos mænd, hvilket betyder en væsentlig lavere eksponering end hos mænd.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for histamin hos raske frivillige med normal nyrefunktion svarer til den hos frivillige med mild, moderat eller svær nyreinsufficiens. Hos personer med svær nyreinsufficiens blev der observeret fald i det systoliske og diastoliske blodtryk ved histamin-plasmakoncentrationer, som ikke forårsagede nævneværdigt blodtryksfald hos andre personer. Personer med alvorlig nyreinsufficiens kan således være mere følsomme over for den blodtryks-sænkende virkning af eksogent indgivet histamin end personer med normal nyrefunktion eller personer med mild eller moderat nyreinsufficiens. Selvom graden af nyreinsufficiens kun har lille indflydelse på histamins PK-disposition, bør der udvises forsigtighed ved anvendelse af histamin til patienter med svær nyreinsufficiens.

Nedsat leverfunktion

En undersøgelse blev gennemført for at måle histamins PK hos raske frivillige sammenlignet med patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens. Der var ingen klinisk signifikante forskelle i sikkerhedsparametre eller farmakodynamik. Histaminkoncentrationerne i plasma varierede meget og var betydeligt højere hos patientgrupper med moderat eller svær leverinsufficiens (henholdsvis 10 og 5 gange i gennemsnit sammenlignet med raske frivillige). Patienter med alle grader af leverinsufficiens kan opleve takykardi eller hypotension i 30-60 minutter efter indgivelsen af Ceplene+IL-2.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, lokal tolerance og genotoksicitet. I de prækliniske studier blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse vurderes derfor at være af ringe relevans for klinisk anvendelse. Der er ikke udført karcinogenicitetsundersøgelser for Ceplene.

Histamindihydrochlorid var hverken teratogent hos rotter eller kaniner ved doser, der resulterede i flere hundrede gange højere systemisk eksponering end klinisk eksponering. Hos hunrotter, som blev doseret før gestationsdag 7, fandtes en svag nedgang i fertilitet i form af nedsat implantering af æg og levedygtige fostre, men uden nogen dosisrespons og inden for området af historiske kontroldata. I den

peri/post-natale udviklingsundersøgelse forårsagede høje doser histamindihydrochlorid maternel toksicitet, og afkommet viste toksicitet i laktationsperioden (færre levende unger dag 21 sammenlignet med dag 4 i laktationsperioden), men ikke efter fravæning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, diluenter eller infusionsopløsninger.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml hætteglas af type I, af glas, med brombutyl-gummiprop forseget med "flip-off" aluminiumkapsel indeholdende 0,5 ml opløsning (0,70 ml inklusive overfyldning).

Hver æske indeholder 14 hætteglas.

6.6 Særlige regler for bortskaffelse

Ceplene

Hætteglassene indeholder 0,70 ml opløsning (inklusive overskud) for at lette udtagning af en enkelt 0,5 ml dosis.

Patienterne bør forsynes med polypropylensprøjter med hætte og få besked på at trække 0,5 ml opløsning op i sprøjten.

Inden indgivelsen skal opløsningen kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Fortyndet IL-2 dispenseret i polypropylen-tuberculinsprøjter med hætte skal fremstilles på apoteket under kontrollerede aseptiske forhold og opbevares i køleskab ved 2°C – 8°C.

Se produktresumé for kommercielt tilgængeligt IL-2 for instruktioner angående initial **rekonstitution** og efterfølgende fortynding til 200 µg/mL af Interleukin-2 (aldesleukin) før administration.

Dispenseringsvejledning for IL-2 (aldesleukin)

IL-2 (aldesleukin) skal af apoteket rekonstitueres, aseptisk, fortyndes og dispensereres i polypropylen-tuberculinsprøjter med hætte, baseret på den enkelte patients vægt med en anbefalet dosis på 16.400 IE/kg (1 µg/kg) (se nedenstående administrationskema for aldesleukin). Op til 2 ugers forbrug af fyldte tuberculinsprøjter med hætte kan udleveres til patienten til hjemmeadministration med instruktioner om, at sprøjterne skal opbevares i køleskab ved 2°C – 8°C indtil brug.

Studier har vist, at fortyndet aldesleukin (dispenseret i polypropylen-tuberculinsprøjter med hætte) er kemisk stabilt og sterilt i op til 3 uger, hvis opløsningen er tilberedt i et kontrolleret aseptisk miljø og opbevares i køleskabet ved 2°C – 8°C.

Bemærk: Dispensering af aldesleukin skal udføres under kontrollerede aseptiske forhold.

Dispensering af fortyndet IL-2 (aldesleukin) til den enkelte patient

Den fortyndede opløsning IL-2 (aldesleukin) trækkes aseptisk op i den sterile polypropylen-tuberculinsprøjte, og hættens sættes på. Doseringen til den enkelte patient er 1 µg/kg med et minimums-standarddoseringsvolumen på 0,25 ml (50 µg) og en maksimal dosis på 0,5 ml (100 µg). Doseringsvoluminet skal baseres på patientens vægt og fremgår af nedenstående tabel 3. Tabellen indeholder ligeledes volumenangivelser, hvis 20 % dosisreduktion ordineres.

Tabel 3: Administrationskema for IL-2 (aldesleukin)

Patientens vægt (kg)	Standarddosis (µg)	Injektionsvolumen* (ml)	20 % dosisreduktion, injektionsvolumen (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

* Injektionsvolumen rundet op til nærmeste 0,05 ml.

** Injektionsvolumener baseret på 20 % reduktion er afrundet således, at den aktuelle dosisreduktion varierer mellem 15 % og 25 %.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 07/10/2008

Dato for seneste fornyelse: 26/07/2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en godkendelse under særlige omstændigheder, og i henhold til artikel 14(8) i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme udføre følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Tidsfrist
-------------	-----------

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal give årlige opdateringer om eventuelle nye oplysninger om lægemidlets virkning og sikkerhed hos patienter med akut myeloid leukæmi i første remission, som er under behandling med interleukin-2 (IL-2).	Årligt, samtidig med fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
histamindihydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med 0,5 ml opløsning indeholder 0,5 mg histamindihydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid og/eller hydrogenchlorid til justering af pH-værdien.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
14 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan brug.
Injiceres langsomt over en periode på 5-15 minutter.
Kontroller visuelt hvert hætteglas for partikler og misfarvning inden indgivelse. Opløsningen skal være klar og farveløs.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/477/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ceplene

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning
histamindihydrochlorid
Kun til subkutan brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektionsvæske, opløsning histamindihydrochlorid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ceplene til dig personligt. Lad derfor være med at give Ceplene til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ceplene
3. Sådan skal du tage Ceplene
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ceplene hører til en medicingruppe kaldet immunmodulerende lægemidler. Disse lægemidler hjælper kroppens immunsystem med at bekæmpe sygdomme som kræft ved at forbedre immunsystemets naturlige rolle i bekæmpelse af sygdommen. Det aktive indholdsstof i Ceplene er histamindihydrochlorid, som er identisk med et stof, der forekommer naturligt i kroppen. Det anvendes sammen med lave doser af interleukin-2 (IL-2), som er et andet lægemiddel, der hjælper immunsystemet til at bekæmpe sygdomme som kræft.

Ceplene anvendes til voksne patienter sammen med IL-2 til behandling af en særlig form for leukæmi, som kaldes akut myeloid leukæmi (AML), som kræft i knoglemarvens bloddannende celler. Det anvendes til at bevare remissionen (den periode, hvorunder sygdommen er mindre alvorlig eller ikke kan påvises). Ceplene med IL-2 vil hjælpe dit immunsystem med at angribe resterende kræftceller efter en forudgående behandling mod kræft.

Under behandlingen vil du altid få IL-2 OG Ceplene. Spørg din læge, hvis du har spørgsmål om Ceplene eller IL-2.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ceplene

Tag ikke Ceplene

- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for histamin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ceplene (angivet i afsnit 6).
- Hvis du har alvorlige hjerteproblemer.
- Hvis du får et af følgende lægemidler:
 - Steroider såsom prednison og dexamethason. De anvendes til at hæmme immunsystemets aktivitet og til at reducere betændelsestilstande.
 - Clonidin, et lægemiddel, der anvendes til at nedsætte forhøjet blodtryk.
 - H₂-blokkere såsom cimetidin, ranitidin, famotidin eller nizatidin, som anvendes til behandling af mavesår, fordøjelsesbesvær (dyspepsi) eller halsbrand.
- Hvis du har fået en stamcelletransplantation (en slags knoglemarvstransplantation) fra en donor.
- Hvis du er gravid.
- Hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før du tager Ceplene.

Ceplene og IL-2 må ikke injiceres samtidig. IL-2 skal injiceres først. Ceplene skal injiceres 1 til 3 minutter senere.

Ceplene skal injiceres langsomt i vævslaget lige under huden (subkutan) over en periode på cirka 5 til 15 minutter. Hurtig injektion kan medføre blodtryksfald og få dig til at føle dig svag eller tilmed besvime.

Du påbegynder behandlingen med Ceplene på hospitalet under overvågning af en læge. Du skal overvåges, for at lægen kan kontrollere, hvordan du reagerer på behandlingen. Lægen kontrollerer dit blodtryk, din puls og lungefunktionen. Din læge vil også tage nogle blodprøver under behandlingen.

Hvis du har haft nogen af følgende lidelser, vil du blive overvåget på hospitalet under de næste behandlingsdage eller de næste omgange af behandlingen:

- blødende sår,
- slagtilfælde,
- forsnævring af arterierne (systemisk perifer arteriel sygdom),
- hjertesygdom (for alvorlige hjerteproblemer, se ovenfor under “Tag ikke Ceplene”),
- tidligere autoimmun sygdom (en sygdom, hvor immunsystemet angriber kroppens egne celler eller væv, såsom systemisk lupus, rheumatoid arthritis, inflammatorisk tarmsygdom eller psoriasis).

Hvis du tager anden medicin, som er nævnt under “Anvendelse af anden medicin sammen med Ceplene”, eller hvis du skal gennemgå en operation eller speciel røntgenundersøgelse, som kræver en injektion, så tal med lægen om det.

Hvis du har en infektion, vil din læge omhyggeligt overvåge dig. Hvis du har haft en infektion inden for de sidste 14 dage før denne behandling påbegyndtes, som indebar, at du var nødt til at tage medicin for at behandle infektionerne (antibiotika, svampemidler eller virusbekæmpende medicin), vil din læge ligeledes overvåge dig omhyggeligt.

Hvis du har nyreproblemer, så tal med din læge, før du tager denne medicin. Du kan opleve blodtryksfald.

Hvis du har leverproblemer, så tal med din læge, før du tager denne medicin. Din læge kan ændre

dosis.

Børn og unge

Ceplene bør normalt ikke anvendes til børn og unge, da der ikke foreligger tilstrækkelige oplysninger om anvendelse af denne medicin til disse aldersgrupper.

Brug af anden medicin sammen med Ceplene

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du anvender anden medicin eller har anvendt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er receptpligtig.

Hvis du anvender nogen af følgende lægemidler, skal du huske at drøfte det med din læge eller apoteket, før du anvender Ceplene. Nogle af dem må ikke tages samtidigt med behandling med Ceplene eller kan kræve særlige forholdsregler:

- **Medicin** anvendes til at hæmme immunsystemets aktivitet (immunsuppressiva) og til at reducere betændelsestilstande. (se ovenfor under "Tag ikke Ceplene"). Det drejer sig om **steroider** såsom prednison og dexamethason.
- **Medicin**, som anvendes til behandling af mavesår, fordøjelsesbesvær (dyspepsi) eller halsbrand (se ovenfor under "Tag ikke Ceplene"). Det drejer sig om såkaldte **H₂-blokkere** såsom cimetidin, ranitidin, famotidin eller nizatidin.
- **Medicin**, som anvendes til behandling af allergi (**antihistaminer**)
- Visse typer medicin, som anvendes til behandling af psykiske lidelser (**antipsykotika**) så som chlorpromazin, flupenthixol, thioridazin, clozapin og risperidon.
- **Visse typer medicin mod depression: tricykliske antidepressiva**, såsom amitriptylin, imipramin eller **monoaminoxidase-hæmmere**, såsom phenelzin, isocarboxazid, tranylcypromin eller moclobemid.
- **Malariamedicin eller lægemidler, der anvendes til at behandle den infektion, der kaldes sovesyge.**
- **Betablokkere**, såsom propranolol, metoprolol, atenolol mod angina og hjertefunktionsproblemer eller behandling af **forhøjet blodtryk** (for eksempel thiazid-diuretika (bendrofluazid), ACE-hæmmere (captopril), calciumantagonister (nifedipin) og alfa-blokkere (prazosin)).

Hvis du skal gennemgå en **operation** eller speciel **røntgenundersøgelse**, som kræver injektion, skal du først sikre dig, at din læge ved, at du får Ceplene. Visse lægemidler, der bruges ved en operation (for eksempel neuromuskulært blokerende lægemidler og narkotiske smertestillende midler) eller kontraststoffer, der bruges til visse røntgenundersøgelser, kan påvirke virkningen af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Der findes ingen oplysninger vedrørende anvendelse af Ceplene til gravide kvinder. Derfor må der ikke behandles med Ceplene og IL-2 under graviditet.

Både mænd og kvinder, som får denne behandling, skal anvende præventionsmidler, da det er vigtigt, at der ikke opstår graviditet under behandling med Ceplene og IL-2.

Det vides ikke, om Ceplene udskilles i mælk. Derfor må Ceplene og IL-2 ikke anvendes under amning.

Spørg din læge eller dit apotek til råds, inden du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter du har fået en Ceplene-injektion, skal der gå mindst en time, inden du må køre bil eller motorcykel eller arbejde med værktøj eller maskiner. Årsagen er, at Ceplene-injektionen kan nedsætte blodtrykket og give svimmelhed i forskellige grader og uskarpt syn, hvilket kan påvirke din evne til at køre bil og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Ceplene

Tag altid Ceplene efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Denne behandling skal ordineres og overvåges af en læge, der har kendskab til akut myeloid leukæmi.

Anbefalet dosis

Da du skal bruge både IL-2 og Ceplene i en kombineret behandling, får du information om begge doser:

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 injiceres to gange daglig som en subkutan injektion (i vævslaget lige under huden) 1 til 3 minutter før injektionen med Ceplene. Hver dosis er beregnet ud fra din kropsvægt. Din læge vil fortælle dig, hvor meget det er, og hvordan du skal injicere det.

Ceplene

Den normale dosis Ceplene er 0,5 ml opløsning to gange daglig givet som en langsom subkutan injektion (i vævslaget lige under huden).

Ceplene skal injiceres 1 til 3 minutter efter IL-2.

De to lægemidler IL-2 og Ceplene skal begge injiceres to gange daglig med minimum 6 timers mellemrum mellem injektionerne.

Behandlingsperioder og behandlingspauser

Behandlingerne med IL-2 og Ceplene varer i 81 uger og sker i perioder.

- I de første 18 uger skal du anvende IL-2 og Ceplene daglig i 3 uger efterfulgt af en 3 ugers pause (overhovedet ingen behandlinger).
- I de efterfølgende 63 uger skal du anvende IL-2 og Ceplene daglig i 3 uger efterfulgt af en 6 ugers pause (overhovedet ingen behandlinger).

Selvinjektion af Ceplene

Din læge kan beslutte, at det vil være mere praktisk for dig at injicere IL-2 og Ceplene selv. Din læge eller sygeplejerske vil vise dig, hvordan du selv injicerer. Forsøg ikke at give dig selv injektioner, medmindre du har fået særlig instruktion i det af en læge eller sygeplejerske.

Det anbefales, at du altid har nogen hos dig, når du injicerer lægemidlet, som f.eks. et voksent familiemedlem, en ven eller anden omsorgsperson, som kan hjælpe dig, hvis du føler dig svimmel eller besvimer.

For yderligere oplysninger om, hvordan du skal injicere lægemidlet, kan du læse afsnittet "VEJLEDNING I SELVINJEKTION AF CEPLENE" sidst i indlægssedlen.

Din læge kan tilråde, at du bruger en sprøjtepumpe for at regulere indsprøjtningen af Ceplene. Hvis du bruger en sprøjtepumpe, bør du gennemlæse pumpeproducentens vejledning og få særlig instruktion hos din læge eller sygeplejerske.

Hvis du har taget for meget Ceplene

Du skal anvende dette lægemiddel nøjagtigt, som det er ordineret. Hvis du kommer til at injicere mere, end du har fået besked om, skal du kontakte din læge eller apoteket med det samme.

Hvis du har glemt at tage Ceplene

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Fortsæt med at behandle som ordineret. Hvis du har glemt en af dine daglige doser, skal du kontakte din læge eller apoteket.

Hvis du holder op med at tage Ceplene

Hvis du ønsker at stoppe med at tage Ceplene skal du kontakte din læge på forhånd. Kontakt straks din læge hvis, du på egen beslutning, er stoppet med at tage Ceplene.

Spørg din læge eller dit apotek, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der er observeret, når Ceplene anvendes som beskrevet i denne indlægsseddel

Hypotension (lavt blodtryk) kan forekomme meget almindeligt og fører til svimmelhed og besvimelse. Hvis du bemærker et kraftigt blodtryksfald efter anvendelse af Ceplene, skal du kontakte din læge straks, eller i det mindste før du igen skal tage Ceplene,

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion i de øvre luftveje
- Forhøjelse i antallet af en vis type hvide blodlegemer i blodet (eosinofili) og en reduktion i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- Hovedpine og svimmelhed
- Smagsforandring (dysgeusi)
- Hurtig puls (takykardi)
- Rødmen
- Hoste, åndedrætsbesvær (dyspnø)
- Kvalme, fordøjelsesbesvær (dyspepsi) og diarré
- Udslæt
- Led- og muskelsmerter (artralgi og myalgi)
- Betændt, ru hud på injektionsstedet, træthed, feber (pyreksi), rødme på injektionsstedet, varmfølelse, reaktion på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, influenza-lignende symptomer, rystelser (kuldegysninger), betændelse og smerter på injektionsstedet.

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer)

- Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- Nedsat antal af en bestemt type hvide blodlegemer (neutropeni)
- Lungebetændelse

- Appetitløshed
- Søvnbesvær (insomni)
- Hjertebanken (palpitationer)
- Tilstoppet næse
- Opkastning, smerter i øverste del af maven og mundtørhed
- Betændelse i maven (gastritis)
- Opsvulmet mave (abdominal distension)
- Abnorm hudrødme (erythem), øget svedafsondring (hyperhidrose), nattesved og kløe (pruritus)
- Smerter i lemmer og ryg
- Nældefeber, blå mærker, udslæt og hævelse på injektionsstedet, svækkelse (asteni) og brystmerter

Yderligere bivirkninger, der er observeret, når Ceplene blev brugt til andre typer behandling

Meget almindelige bivirkninger (det sker hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Tør hud
- Angst
- Følelse af alment ubehag eller gener
- Væskeansamling i kroppen, især i benene (ødem)
- Vægttab

Almindelige bivirkninger (det sker hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer)

- Følelse af, at “det hele kører rundt” (vertigo)
- Kroppen danner ikke tilstrækkeligt thyroxin, et kemikalie i kroppen, som kaldes et hormon (hypothyroidisme)
- Fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- Udtørring af kroppen (dehydrering)
- Depression
- Sovende, prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i huden (paræstesi)
- Hedeture
- Hvæsende vejrtrækning
- Forstoppelse, oppustet mave, mundbetændelse
- Smerter og ekstra vævsdannelse omkring injektionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ceplene efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke nedfryses.

Kontrollere visuelt hvert hætteglas inden indgivelse for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ceplene indeholder:

- Aktivt stof: histamindihydrochlorid. Et hætteglas indeholder 0,5 mg histamindihydrochlorid i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: vand til injektionsvæsker, natriumchlorid og eventuelt natriumhydroxid og/eller saltsyre for at justere pH-værdien.

Udseende og pakningsstørrelser

Ceplene er en klar, farveløs væske. Den leveres i et hætteglas af glas med en grå gummiprop og en blå sikkerhedsforsegling af aluminium, som vippes og trækkes af.

Ceplene fås i pakninger med 14 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Ceplene, fordi det anvendes til en sjælden sygdom. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om Ceplene, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om Ceplene på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme ~~hvor~~ de behandles.

VEJLEDNING I SELVINJEKTION AF CEPLENE

Dette afsnit indeholder oplysninger om, hvordan du selv injicerer Ceplene.

For generelle oplysninger om dosering og anvendelse af Ceplene og IL-2 henvises til afsnit 3, "Sådan skal du tage Ceplene".

Læs omhyggeligt nedenstående vejledning. Det er vigtigt, at du ikke forsøger at give dig selv injektioner, medmindre du har fået særlig instruktion heri af din læge eller sygeplejerske. Hvis du ikke er sikker på, hvordan du giver injektionen, eller hvis du har spørgsmål, bør du bede din læge eller sygeplejerske om hjælp.

Hvis du føler dig svag eller svimmel under eller efter injektionerne, bør du fortælle din læge det, før du injicerer næste dosis. Lægen vil måske øge den tid, injektionen skal foretages over, eller ændre din dosis.

Du skal injicere Ceplene og IL-2 to gange daglig ved subkutan injektion (i vævslaget lige under huden) efter de retningslinjer, du har fået af din læge.

Injicér altid IL-2 først. Ceplene skal injiceres **1 til 3 minutter senere**.

Ceplene må ikke blandes med andre produkter og må ikke fortyndes.

Din læge vil forklare dig, hvordan du skal klargøre og injicere IL-2.

Det anbefales, at du altid har nogen hos dig, når du injicerer Ceplene, som f.eks. et voksent familiemedlem, en ven eller anden omsorgsperson, som kan hjælpe dig, hvis du føler dig svimmel eller besvimer.

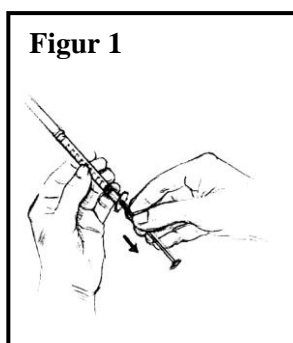
KLARGØRING TIL INJEKTION AF CEPLENE

Til klargøring af en dosis Ceplene skal du bruge følgende:

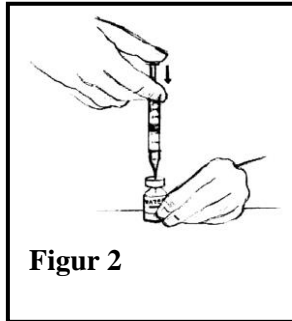
- 1 hætteglas med Ceplene-opløsning (0,5 ml)
- 1 steril sprøjte med kanyle
- 1 spritserviet.

Metode

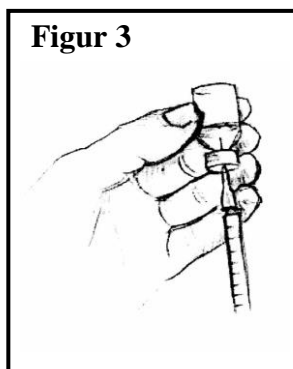
1. Tag 1 hætteglas ud af æsken. Kontrollér udløbsdatoen (EXP) på hætteglassets etiket.
2. Produktet må ikke anvendes, hvis den sidste dag i den måned, der er angivet, er overskredet.
3. Vask dine hænder omhyggeligt med vand og sæbe.
4. Kontrollér hætteglasset en gang til for at sikre dig, at du anvender den rigtige medicin. Opløsningen skal være klar og farveløs. Er den ikke det, bør du bruge et andet hætteglas og informere din læge eller apoteket.
5. Tag plastichætten af hætteglasset, så proppen med den indvendige gummicirkel kan ses.
6. Brug en spritserviet til at rengøre gummidelen af proppen. Berør ikke proppen direkte med hænderne.
7. Tag den sterile sprøjte. Bemærk de nummererede markeringer på den. Hver markering (0,1, 0,2, 0,3 osv.) udgør en tiendedel milliliter (0,1 ml). Træk sprøjten tilbage, mens kanylehætten stadig sidder på, og træk luft ind i sprøjten op til det niveau (antal milliliter), du har fået besked på af din læge. **Se Figur 1.**



8. Træk kanylehætten lige af. Stil hætteglasset på en plan flade og stik kanylen lige gennem gummiproppen og ned i hætteglasset.
9. Skub sprøjtes stempel ned for at sprøjte luft ind i hætteglasset. **Se Figur 2.**



10. Hold fast i både hætteglas og sprøjte og vend hætteglasset om. Justér sprøjten sådan, at spidsen af kanylen er lidt over gummiproppen, men stadig i opløsningen. **Se Figur 3.**



11. Træk stemplet langsomt tilbage for at trække opløsningen op i sprøjten, så den fyldes op til den niveaumarkering (antal milliliter), din læge har angivet. Hvis der kommer bobler til syne i sprøjten, trykker du opløsningen langsomt tilbage i hætteglasset, og trækker den op i sprøjten igen.
12. Tag nålen ud af hætteglasset. Læg ikke sprøjten fra dig, og lad ikke kanylen berøre noget.
13. Sæt hætten på kanylen igen. Anbring sprøjten på en ren, plan flade.
14. Der kan være en lille smule opløsning tilbage i hætteglasset. Dette skal returneres til apoteket til destruktion.
BEMÆRK: Hætteglassene indeholder et overskud af opløsning (overfyldning) for at lette udtagning af en enkelt 0,5 ml dosis.
15. Kontrollér sprøjten en ekstra gang for at sikre dig, at du har trukket den rette mængde op.
16. Tag fat i sprøjten og følg informationen “VEJLEDNING I INJEKTION” nedenfor.

VEJLEDNING I INJEKTION

Du skal i reglen injicere to doser á 0,5 ml om dagen, medmindre din læge har ordineret en lavere dosis til dig.

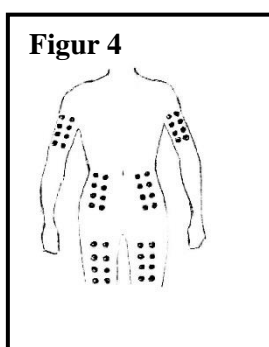
Til injektionen skal du bruge følgende:

- 1 klargjort sprøjte til din IL-2-injektion (følg indlægssedlen for IL-2 og din læges dosisvejledning).
- 1 klargjort sprøjte med Ceplene.
- Sprintserviet(ter).

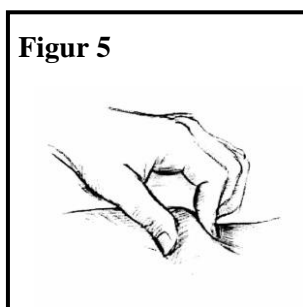
- Et stopur eller et ur med sekundviser.
- En sikker beholder til bortskaffelse af dine spidse, brugte kanyler.

Metode

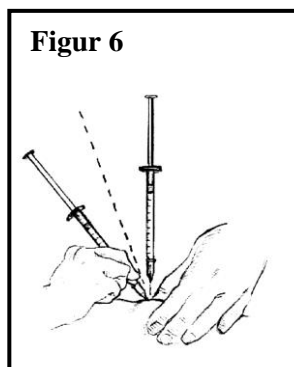
1. Find et bekvemt, velbelyst sted at sidde, hvor du kan læne dig tilbage. Anbring dernæst de klargjorte sprøjter med IL-2, Ceplene og en åbnet spritserviet på et sted, hvor du kan nå dem. Af hensyn til din sikkerhed er det meget vigtigt, at du sidder, så du kan læne dig tilbage eller ligger fladt, når du foretager injektionerne.
2. Injicér IL-2 i henhold til vejledningen.
3. Vent 1 til 3 minutter.
4. Beslut, hvor du vil injicere Ceplene. Du kan vælge mellem inder- eller ydersiden af låret, armene eller maven. **Ceplene og IL-2 må ikke injiceres i samme område.** Hvis du f.eks. injicerer IL-2 i venstre arm, kan du injicere Ceplene i venstre eller højre lår, maven eller højre arm. Sørg for altid at skifte injektionssted. Mulige injektionssteder kan ses på **Figur 4**.



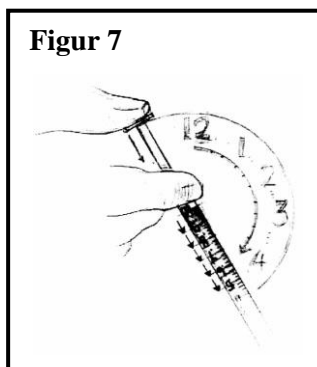
5. Kontrollér, at der er adgang til det hudområde, du har valgt. Brug en spritserviet til at rense huden. Lad området tørre i 10 sekunder.
6. Tag fat om et stykke rensed hud mellem tommel- og pegefinger uden at klemme det. **Se Figur 5.**



7. Hold kanylen enten lodret (90°) eller i en 45° vinkel i forhold til huden og før den så langt ind under huden, den kan komme, i én hurtig bevægelse. Kanylen skal indsættes i huden, men må ikke ramme blodkar under huden. **Se Figur 6.**



8. Træk stemplet let tilbage. **Hvis der kommer blod til syne, må du ikke injicere Ceplene, da nålen er kommet ind i et blodkar.** Træk kanylen ud og kassér den som anvist. Tag nye forsyninger frem og start forfra igen, selvom der er gået 3 minutter efter injektion af IL-2.
9. Bemærk de nummererede markeringer på sprøjten. Hver markering (0,1, 0,2, 0,3 osv.) udgør en tiendedel milliliter (0,1 ml).
10. Tryk stemplet ned og injicér en tiendedel milliliter (0,1 ml) i minuttet eller langsommere, hvis din læge har instrueret dig om det. **Se Figur 7.**



11. **Injicér aldrig Ceplene hurtigere eller det hele på en gang.**
12. Når sprøjten er tom, tager du kanylen ud af huden.
13. Tryk let på injektionsstedet med spritservietten uden at gnide.
14. **Bliv siddende eller liggende i 20 minutter** efter injektion af Ceplene.
15. Kassér kanylen i den sikre beholder til spidse genstande i henhold til de givne instrukser.