

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 0,5 ml Lösung enthält 0,5 mg Histamindihydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist indiziert für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in erster Remission, die gleichzeitig mit Interleukin-2 (IL-2) behandelt werden. Die Wirksamkeit von Ceplene wurde bei Patienten über 60 Jahren nicht völlig nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Ceplene-Erhaltungstherapie ist nach Abschluss der Konsolidierungstherapie bei Patienten, die gleichzeitig mit IL-2 behandelt werden, unter Aufsicht eines in der Behandlung akuter myeloischer Leukämie erfahrenen Arztes anzuwenden.

Dosierung

Dosierungsanleitungen für Ceplene in Kombination mit IL-2 sind nachstehend angegeben.

Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 wird zweimal täglich als subkutane Injektion 1 bis 3 Minuten vor der Gabe von Ceplene gegeben; jede Dosis von IL-2 beträgt 16 400 IE/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) ist als rekombinantes IL-2, Aldesleukin, im Markt erhältlich. Die folgende Anleitung zur Dosierung und Lagerung ist spezifisch für Aldesleukin.

Zubereitung von IL-2 (Aldesleukin)

IL-2 (Aldesleukin) ist unter Sterilbedingungen aufzubereiten, zu verdünnen und von der Apotheke in Polypropylen-Tuberkulinspritzen abzugeben, die mit einer Kappe verschlossen werden, wobei das Gewicht des jeweiligen Patienten bei einer empfohlenen Dosis von 16 000 IE/kg (1 µg/kg) zugrunde gelegt wird (siehe die folgende Anwendungstabelle für Aldesleukin). Ein für zwei Wochen ausreichender Vorrat an gefüllten, verschlossenen Tuberkulinspritzen kann dem Patienten zur Anwendung zu Hause mitgegeben werden, mit der Anweisung, die Spritzen bis zur Verwendung bei 2 °C – 8 °C gekühlt aufzubewahren.

Untersuchungen haben die chemische Haltbarkeit und die Keimfreiheit verdünnten Aldesleukins (bei Abgabe in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen) bis zu einer Dauer von drei Wochen belegt, wenn die Spritzen unter kontrollierten aseptischen Bedingungen hergestellt und bis zur Verwendung bei 2 °C – 8 °C gekühlt aufbewahrt werden.

Hinweis: Die Zubereitung von Aldesleukin muss unter kontrollierten aseptischen Bedingungen erfolgen.

Abgabe von verdünntem IL-2 (Aldesleukin) an den jeweiligen Patienten

Das verdünnte IL-2 (Aldesleukin) wird aseptisch für jeden Patienten mit einer Dosis von 1 µg/kg auf sterile Polypropylen-Tuberkulinspritzen aufgezogen und mit einer Kappe verschlossen, wobei das minimale Standard-Dosierungsvolumen 0,25 ml (50 µg) und das maximale Volumen 0,5 ml (100 µg) beträgt. Die Dosierungsvolumina auf Basis des Patientengewichtes sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt. Die Tabelle enthält auch die Standardvolumina für Fälle, bei

denen eine 20 %ige Dosisreduktion verordnet wird.

Ceplene

0,5 ml Lösung entspricht einer Einzeldosis (siehe Abschnitt 6.6).

Ceplene wird 1 bis 3 Minuten nach jeder Injektion von IL-2 gegeben. Jede Ceplene-Dosis von 0,5 ml wird langsam über einen Zeitraum von 5 – 15 Minuten injiziert.

Behandlungszyklen

Ceplene und IL-2 werden für 10 Behandlungszyklen gegeben: jeder Zyklus besteht aus einer Behandlungsphase von 21 Tagen (3 Wochen), an die sich eine dreiwöchige oder sechswöchige behandlungsfreie Phase anschließt.

Für die Zyklen 1–3 besteht jeder Zyklus aus 3 Wochen Behandlung, an die sich eine 3-wöchige behandlungsfreie Phase anschließt. Für die Zyklen 4–10 besteht jeder Zyklus aus 3 Wochen Behandlung, an die sich eine 6-wöchige behandlungsfreie Phase anschließt.

Die Tabellen 2 und 3 enthalten die empfohlenen Dosierungsschemata.

Tabelle 1: Dosierungsübersicht für IL-2 (Aldesleukin)

Patientengewicht (kg)	Standard-Dosierung (µg)	Injektionsvolumen (ml)*	Injektionsvolumen (ml)** bei 20 % Dosisreduktion
≤ 50	50	0,25	0,20
> 50 bis ≤ 60	60	0,30	0,25
> 60 bis ≤ 70	70	0,35	0,30
> 70 bis ≤ 80	80	0,40	0,30
> 80 bis ≤ 90	90	0,45	0,35
> 90 bis ≤ 100	100	0,50	0,40
> 100	100	0,50	0,40

* Injektionsvolumen auf die nächsten 0,05 ml aufgerundet

** Injektionsvolumina auf Basis einer 20 %igen Reduktion sind gerundet, so dass die tatsächlichen Dosierungsreduzierungen zwischen 15 %-25 % variieren

Tabelle 2: Für die Behandlungszyklen 1–3 mit Ceplene und IL-2

Kalenderwoche (w)*			Behandlung*
Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	
w.1 bis w.3 (Tage 1–21)	w.7 bis w.9 (Tage 1–21)	w.13 bis w.15 (Tage 1–21)	16 400 IE/kg IL-2 und danach 0,5 ml Ceplene. Zweimal täglich
w.4 bis w.6	w.10 bis w.12	w.16 bis w.18	Behandlungsfrei (3 Wochen)

* siehe Dosisänderung für Angaben zur Änderung der Dosis und des Dosierungsschemas

Tabelle 3: Für die Behandlungszyklen 4–10 mit Ceplene und IL-2 gilt mit Ausnahme der Zyklenzahl und der Dauer der behandlungsfreien Phasen dasselbe, wie in der vorstehenden Tabelle 2 angegeben ist.

Kalenderwoche (w)*							Behandlung*
Zyklen							
4	5	6	7	8	9	10	
w.19 bis w.21	w.28 bis w.30	w.37 bis w.39	w.46 bis w.48	w.55 bis w.57	w.64 bis w.66	w.73 bis w.75	16 400 IE/kg IL-2 und danach 0,5 ml Ceplene. Zweimal täglich
w.22 bis w.27	w.31 bis w.36	w.40 bis w.45	w.49 bis w.54	w.58 bis w.63	w.67 bis w.72	w.76 bis w.81	Behandlungsfrei (6 Wochen)

* siehe Dosisänderung für Angaben zur Änderung der Dosis und des Dosierungsschemas

Dosisänderung

Patienten sind auf die zu erwartenden symptomatischen Nebenwirkungen und auf Laborwertänderungen in Verbindung mit dieser Behandlung zu überwachen. Die Dosen von Ceplene und IL-2 sind erforderlichenfalls auf der Basis der Verträglichkeit der Behandlung des einzelnen Patienten zu ändern. Es wird empfohlen, Dosisänderungen frühzeitig in der Behandlung vorzunehmen. Die Dosis kann vorübergehend oder ständig reduziert werden.

Sollten Ceplene-bedingte Toxizitäten auftreten (wie Hypotonie, Kopfschmerzen), kann die Injektionszeit von 5 Minuten auf eine maximale Dauer von 15 Minuten verlängert werden.

Für Patienten mit Toxizitätsereignissen Grad 1

Keine veränderten Dosisempfehlungen mit Ausnahme neurologischer Toxizität des Grades 1 und generalisierter toxischer Dermatitis des Grades 1. Zu Dosisempfehlungen für diese Toxizitätsereignisse des Grades 1 sind nachstehende einschlägige Abschnitte zu beachten:

Für Patienten mit neurologischer Toxizität Grad 1–4

- Bei Toxizität des Grades 1 bis 3 ist die Behandlung abzusetzen, bis eine Toxizität Grad 0 erreicht ist. Die Behandlung ist dann mit einer sowohl für Ceplene als auch für IL-2 um 20 % reduzierten Dosis wieder aufzunehmen.
- Bei Toxizität Grad 4 ist das Absetzen der Behandlung zu erwägen.

Für Patienten mit generalisierter toxischer Dermatitis Grad 1–4

- Bei Toxizität Grad 1 ist die Behandlung um 48 Stunden oder bis zum Abklingen aller Symptome zu verzögern. Dann ist die Behandlung mit der vollen Dosis von Ceplene, jedoch mit der um 20 % reduzierten IL-2-Dosis wieder aufzunehmen.
- Bei Toxizität Grad 2 ist die IL-2-Dosis um 50 % zu reduzieren und nur dann wieder auf die volle Dosis zu steigern, wenn die Symptome nicht wieder auftreten. Die Ceplene-Dosis und die IL-2-Dosis sind im Abstand von 60 Minuten zu geben, und dies ist während der gesamten Behandlung aufrechtzuerhalten.
- Bei Toxizität Grad 3 und 4 ist die Behandlung abzusetzen und erst dann wieder aufzunehmen, wenn die Ereignisse nicht wieder auftreten. Die Behandlung ist nur nach Erwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für den Patienten wieder aufzunehmen.

Für Patienten mit Toxizität Grad 2 (einschließlich Herzfunktions-, Nieren- und Lebertoxizität)

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis ein Rückgang des Ereignisses auf Grad 1 erfolgt ist.
- Die Injektionszeit der Ceplene-Dosis ist auf maximal 15 Minuten zu verlängern.
- Bei Herz-, Leber- oder Nierentoxizitäten ist die Dosis sowohl für Ceplene als auch für IL-2 um 20 % zu reduzieren.

Für Patienten mit Toxizität Grad 3 und 4 (einschließlich Hypotonie, Arrhythmie)

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis das Ereignis beendet ist. Eine maximale Ver-

zögerung von 1 (einem) Behandlungszyklus kann für die Beendigung der Ereignisse Grad 3 und 4 erwogen werden.

Für persistierende Hypotonie, Kopfschmerzen, Arrhythmien, Herz-, Leber- und Nierentoxizitäten

- Die Injektionszeit der Ceplene-Dosis ist auf maximal 15 Minuten zu verlängern.
- Die Dosismenge sowohl von Ceplene als auch von IL-2 ist um 20 % zu reduzieren.

Fieber

- IL-2 kann für 24 Stunden abgesetzt und dann mit einer um 20 % verminderten Dosis erneut gegeben werden.

Anomale Anzahl weißer Blutkörperchen

- Die Dosis von IL-2 kann für die restliche Dauer der Behandlung um 20 % reduziert werden, und wenn während des folgenden Zyklus erneut anomale Werte weißer Blutkörperchen auftreten, wird empfohlen, IL-2 dauerhaft zu reduzieren.

Lokalisierte toxische Dermatitis

- Die Behandlung ist abzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung kann mit Gabe der vollen Dosis Ceplene und 50 % der IL-2-Dosis wieder aufgenommen werden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Niereninsuffizienz

Patienten mit Niereninsuffizienz können gegenüber den blutdrucksenkenden Wirkungen von Ceplene empfindlicher sein. Der Grad der Niereninsuffizienz hat zwar keinen nachweisbaren Effekt auf die pharmakokinetische Disposition von Ceplene, aber dennoch ist Vorsicht geboten, wenn Ceplene Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegeben wird. Normalerweise ist jedoch keine Reduzierung der Ceplene-Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz erforderlich.

Leberinsuffizienz

Bei der Gabe von Ceplene an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz haben einen höheren Ceplene-Gehalt im Plasma, und diese Patientengruppen tendieren nach Gabe von Ceplene zu mehr Tachykardie und niedrigerem Blutdruck als Patienten mit normaler oder leicht beeinträchtigter Leberfunktion. Der Arzneimittelgehalt im Plasma sagt jedoch im Voraus nichts über Nebenwirkungen aus, und zwischen den Wirkungen und der Arzneimittelexposition bestand keine enge Korrelation. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist in der Regel keine Reduzierung der Ceplene-Dosis erforderlich, aber bei diesen Patienten ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ceplene bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ceplene ist nur zur subkutanen Anwendung.

1 bis 3 Minuten nach Beendigung der subkutanen Gabe von IL-2 ist Ceplene durch langsame subkutane Injektion mit einer Ge-

schwindigkeit von maximal 0,1 ml (0,1 mg Histaminidihydrochlorid) pro Minute zu geben. Die übliche Zeit zur Gabe einer Dosis von 0,5 ml Ceplene beträgt 5 Minuten. Um potenzielle Nebenwirkungen zu verringern, kann die Anwendungszeit auf maximal 15 Minuten verlängert werden (siehe unten). Ceplene kann über eine ambulante Infusionsspritzenpumpe oder durch kontrollierte manuelle subkutane Injektion mittels Spritze und einem Timer gegeben werden.

Die erste Dosis von Ceplene und IL-2 an Tag 1 der Einleitung des ersten Behandlungszyklus ist in der Klinik unter direkter Aufsicht eines Arztes zu geben. Die Patientenüberwachung an Tag 1 soll die Vitalzeichen, einschließlich Puls, Blutdruck und Atemfrequenz, einschließen. Falls bei dem Patienten eine signifikante Veränderung der Vitalzeichen auftritt, soll der Arzt den Status des Patienten beurteilen und die Vitalzeichen weiter überwachen; diese Patienten sind während nachfolgender Behandlungen zu überwachen.

Die weiteren Injektionen von Ceplene kann sich der Patient zu Haus selbst geben, wenn er gezeigt hat, dass er die erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen verstanden hat und hinreichende Injektionsfertigkeiten besitzt. Die Injektionen sind vorzugsweise in Anwesenheit eines erwachsenen Familienmitgliedes, Freundes oder eines anderen Vertreters des Pflegepersonals zu geben, der in der Lage ist, entsprechend zu reagieren, wenn Zeichen oder Symptome von Hypotonie auftreten sollten.

Die bevorzugten Injektionsbereiche sind die Oberschenkel und der Bauch. Ceplene darf nicht in denselben anatomischen Bereich wie IL-2 injiziert werden.

Die zweimalige tägliche Gabe von IL-2 und Ceplene hat im Abstand von mindestens 6 Stunden zu erfolgen. Patienten sollten nach der Injektion von Ceplene 20 Minuten ruhen.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von Interleukin-2 (Aldesleukin) vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit signifikant geschädigter Herzfunktion, z. B. NYHA-Klasse III/IV.
- Patienten, die systemische Steroidtherapie, Clonidin und H₂-Blocker erhalten.
- Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben.
- Während der Schwangerschaft.
- Während des Stillens.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ceplene ist 1 bis 3 Minuten nach der Gabe von IL-2 und nicht gleichzeitig zu geben. Schnelle subkutane Injektion oder Injektion in einen Gefäßraum können zu schwerer Hypotonie, Tachykardie oder Synkope führen.

Die Behandlung mit Ceplene in Kombination mit IL-2 ist bei Patienten mit schlecht kompensierter Herzfunktion mit Vorsicht anzu-

wenden. Patienten mit einer Herzerkrankung sind auf ventrikuläre Injektionsfraktion und Wandfunktion durch Echokardiografie oder nuklearmedizinischen Stresstest zu bewerten und dann mit Vorsicht zu behandeln.

Patienten sind während der Behandlung auf mögliche klinische Komplikationen infolge von Hypotonie oder Hypovolämie zu überwachen. Ceplene ist an Tag 1 des Initialbehandlungszyklus in der Klinik unter Aufsicht des Arztes zu geben. Die Patientenüberwachung an Tag 1 soll Vitalzeichen, einschließlich Puls, Blutdruck und Atemfrequenz, einschließen.

Die Patientenüberwachung während der nachfolgenden Behandlungstage oder -zyklen ist durchzuführen, solange bei den Patienten signifikante Änderungen der Vitalzeichen während der Gabe von Ceplene auftreten. Wenn eine signifikante Hypotonie oder damit verbundene Symptome in nachfolgenden Behandlungszyklen beobachtet werden, ist eine Dosisreduzierung einzuleiten und die Gabe erforderlichenfalls im Krankenhaus vorzunehmen, bis das Ansprechen auf die Behandlung eine Gabe zu Hause erlaubt.

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist Vorsicht geboten: symptomatische periphere arterielle Erkrankung, frühere oder aktuelle peptische oder ösophageale Ulkuskrankheit mit einer Vorgeschichte von Blutungen, klinisch signifikanter Nierenkrankheit oder Schlaganfall innerhalb der letzten 12 Monate. Wenn angebracht, ist eine begleitende Behandlung mit einem Protonenpumpeninhibitor zu erwägen.

Bei der Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter Infektion, die die Anwendung von Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Mitteln erfordert, oder bei der Behandlung von Patienten, die innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung eine vorherige antiinfektiöse Therapie abgeschlossen haben, ist Vorsicht geboten, sofern die Antibiotika und antiviralen Mittel nicht zu Prophylaxezwecken angewendet werden.

Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte (einschließlich systemischer Lupus, inflammatorische Darmerkrankung, Psoriasis und rheumatoide Arthritis) sind mit Vorsicht zu behandeln.

Die Beobachtung der Labortestergebnisse wird empfohlen, einschließlich hämatologischer und blutchemischer Standardtests.

Patienten, die folgende Arzneimittel erhalten, sind mit Vorsicht zu behandeln (siehe Abschnitt 4.5):

- Betablocker oder andere Antihypertonika.
- H₁-Blocker und Neuroleptika (Antipsychotika) mit H₁-rezeptorblockierenden Eigenschaften.
- Trizyklische Antidepressiva, die H₁- und H₂-rezeptorblockierende Eigenschaften haben können.
- Monoaminoxidasehemmer und Antimalaria- und Antitrypanosomenmittel.
- Neuromuskuläre Blocker, narkotische Analgetika und verschiedene Kontrastmittel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Obwohl sich die IL-2 Dosierung unterscheidet, wenn Ceplene in Kombination mit IL-2 angewendet wird, sollen Ärzte auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für IL-2 berücksichtigen und die einschlägigen Wechselwirkungen mit Arzneimitteln beachten.

H₂-Rezeptorantagonisten mit histaminähnlichen Imidazolstrukturen, z. B. Cimetidin, systemische Steroide und Clonidin, dürfen während der Behandlung mit Ceplene nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Betablocker und andere Antihypertonika sind während der Behandlung mit Ceplene mit Vorsicht zu verwenden. Die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln mit Kardiotoxizität oder blutdrucksenkenden Wirkungen kann die Toxizität von Ceplene erhöhen.

H₁-rezeptorblockierende Antihistaminika oder Neuroleptika (Antipsychotika) mit H₁-rezeptorblockierenden Eigenschaften, die die Wirksamkeit von Ceplene senken könnten, sind zu vermeiden.

Trizyklische Antidepressiva können H₁- und H₂-rezeptorblockierende Eigenschaften haben und sind zu vermeiden.

Monoaminoxidasehemmer, Antimalaria- und Antitrypanosomenwirkstoffe können den Stoffwechsel von Ceplene verändern und sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde festgestellt, dass neuromuskuläre Blocker, narkotische Analgetika und verschiedene Kontrastmittel die Freisetzung endogenen Histamins induzieren können; deshalb ist die zusätzliche Wirkung durch die Ceplene-Behandlung bei Patienten, die diagnostischen oder chirurgischen Verfahren unterzogen werden, vor der Durchführung des Verfahrens zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen während der Behandlung mit Ceplene und IL-2 zuverlässige Empfängnisverhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Für Ceplene liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, aber nur bei maternell toxischen Dosen, und ließen nicht auf direkte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Ceplene in Kombination mit IL-2 darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Histamin in die Muttermilch des Menschen übergeht. Die Sekretion von Histamin in Milch wurde bei Tieren nicht untersucht, aber Nachkommen zeigten bei für Ratten maternell toxischen

Dosierungen leichte Toxizität während der frühen Laktationsphase (siehe Abschnitt 5.3). Ceplene in Kombination mit IL-2 darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Informationen über Schwangerschaft und Stillzeit unter einer IL-2-Behandlung sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von IL-2 nachzulesen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Ceplene auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität, abgesehen von einer leichten Reduzierung der Implantationen und der lebensfähigen Föten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ceplene hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Gabe von Ceplene kann Hypotonie verursachen und zu Schwindel, Benommenheit und verschwommenem Sehen führen. Patienten sollen mindestens 1 Stunde nach Gabe von Ceplene kein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Akute myeloische Leukämie

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise durch die Behandlung mit IL-2 und Ceplene bedingt sind, wurden bei fast allen Patienten in Studien bei AML berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei 30% oder mehr der mit IL-2 und Ceplene behandelten Patienten waren (Angabe nach abnehmender Häufigkeit): Flush, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Granulome an der Injektionsstelle, Pyrexie und Erytheme an der Injektionsstelle.

Die Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 plus Ceplene in AML-Studien zumindest für möglich gehalten wird (n = 280 für den Behandlungsarm IL-2 und Ceplene), sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind angegeben mit sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Nebenwirkungen, die erst nach der Zulassung aufgetreten sind und deren Häufigkeit nicht geschätzt werden kann, sind unter „nicht bekannt“ aufgeführt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 4

Andere Onkologiestudien (fortgeschrittener Tumor)

Ceplene und niedrig dosiertes IL-2 wurden in anderen klinischen Studien mit verschiedenen Dosierungen untersucht (1,0 mg Histamindihydrochlorid zweimal täglich) und mit verschiedenen Dosierungsschemata von niedrig dosiertem IL-2 und Interferon-alfa. Die folgenden unerwünschten Wirkungen,

Tabelle 4

Systemorganklasse	sehr häufig	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie, Thrombozytopenie	Leukopenie, Neutropenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen des oberen Respirationstraktes	Pneumonie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Benommenheit, Geschmacksstörungen	
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Dyspnoe	verstopfte Nase
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Dyspepsie, Durchfall	Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, trockener Mund, Gastritis, abdominale Blähung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Erytheme, vermehrtes Schwitzen, Nachtschweiß, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Myalgie	Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Granulome an der Injektionsstelle, Mattigkeit, Pyrexie, Erytheme an der Injektionsstelle, Hitzegefühl, Reaktion an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, influenzaartige Erkrankung, Schüttelfrost, Entzündung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle	Urtikaria an der Injektionsstelle, blaue Flecke an der Injektionsstelle, Hautausschlag an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schwächegefühl, Schmerzen in der Brust

Tabelle 5

Systemorganklasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	Depression
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		pfeifendes Atmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Verstopfung, Bauchschwellung, Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	trockene Haut	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort	Unwohlsein, periphere Ödeme	Fibrose an der Injektionsstelle, Schmerzen
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	

die vorstehend nicht aufgeführt sind, waren zumindest möglicherweise durch das Prüf-arzneimittel bedingt:

Siehe Tabelle 5

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Gabe von Ceplene oder IL-2 durch schnelle Infusion oder Injektion in Gefäßräume, in höheren Dosen als zugelassen, kann die mit Ceplene verbundenen Nebenwirkungen verstärken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX14

Wirkmechanismus

Ceplene/IL-2 ist eine Immuntherapie, die das Ziel hat, die immunvermittelte Zerstörung restlicher myeloischer Leukämiezellen zu induzieren und dadurch ein Rezidiv der Leukämie zu verhindern. Ceplene hat die Aufgabe, Lymphozyten zu schützen, und zwar insbesondere NK-Zellen und T-Zellen, die für die immunvermittelte Zerstörung restlicher Leukämiezellen verantwortlich sind. IL-2 hat die Aufgabe, die Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen zu fördern, indem es die antileukämischen Eigenschaften dieser Zellen aktiviert und diese Zellpopulationen durch Induktion der Zellzyklusproliferation verbreitet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der Mechanismus, durch den Ceplene die antileukämische Funktion von Lymphozyten bei AML verbessert, ist nicht völlig geklärt; wahrscheinlich beruht er auf der Inhibition reaktiver Sauerstoffspezies (ROS oder „reaktive Sauerstoffspezies“), die von Monozyten/Makrophagen und Granulozyten synthetisiert werden. ROS begrenzen bekanntlich die antileukämischen Wirkungen von Lymphozytenaktivatoren wie IL-2, indem sie Dysfunktion und Tod durch Apoptose in NK-Zellen und T-Zellen auslösen. Ceplene hemmt das Enzym NADPH-Oxidase, das die Bildung und Freisetzung von ROS aus Phagozyten einleitet. Durch Hemmung der Oxidasefunktion und Reduzierung der ROS-Produktion schützt Ceplene die von IL-2 aktivierten NK-Zellen und T-Zellen vor Inhibition und Apoptose durch reaktive Sauerstoffspezies. Die gleichzeitige Gabe von Ceplene und IL-2 hat deshalb das Ziel, die antileukämischen Funktionen von NK-Zellen und T-Zellen zu optimieren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden 2 klinische Studien durchgeführt, um die Anwendung von Ceplene für die Aufrechterhaltung der Remission bei erwachsenen AML-Patienten zu bewerten. AML-1 war eine Studie, die 39 AML-Patienten in Remission einschloss, um die Dosis und praktische Anwendbarkeit von Ceplene in Kombination mit IL-2 zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie wurden für die Entwicklung und die Durchführung einer multinationalen Phase-III-Studie benutzt. Die randomisierte Phase-III-Studie (0201) verglich die Behandlung von Ceplene + IL-2 mit keiner Behandlung bei 261 Patienten in erster Remission (CR1) und bei weiteren 59 Patienten in erneuter Remission nach Rezidiv (CR > 1). Bei den CR1-Patienten stieg die mediane Dauer des leukämie-freien Überlebens von 291 Tagen (9,7 Monate) auf 450 Tage (15 Monate) nach Behandlung mit Ceplene/IL-2 gegenüber keiner Behandlung (ITT, $p = 0,01$, $n = 261$). Die Anzahl der CR1-Patienten, die 3 Jahre lang leukämiefrei bleiben, betrug 40 % nach Behandlung mit Ceplene+IL-2 gegenüber 26 % bei Patienten, die diese Behandlung nicht erhielten ($p = 0,01$).

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Ceplene ist zur Anwendung bei Erwachsenen indiziert. Es liegen keine Daten zu den pharmakodynamischen Eigenschaften bei Kindern unter 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Histamin wird nach subkutaner Injektion schnell absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird etwa 10 Minuten nach Beendigung der subkutanen Infusion erreicht. Die Histaminkonzentrationen und die PK waren sowohl innerhalb der Gruppe normaler Freiwilliger als auch in der Patientengruppe während der Studien sehr variabel.

Verteilung

Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden einen höheren Grad an Variabilität der systemischen Exposition. Insgesamt war die systemische Exposition von Ceplene bei Patienten höher als bei gesunden Probanden. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Es ist nicht bekannt, ob Histamin in die Plazenta übergeht.

Biotransformation/Elimination

Histamin wird über den Stoffwechsel in Niere, Leber und anderen Geweben eliminiert. Die in den Histaminstoffwechsel involvierten Hauptenzyme sind HNMT (Histamin-N-Methyltransferase) und DAO (Diaminoxidase). Die Metaboliten werden hauptsäch-

lich im Urin ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit betrug bei Patienten 0,75 bis 1,5 Stunden.

Alter oder Gewicht haben keine signifikanten Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Histamin. Die Clearance von Ceplene ist bei Frauen zweimal so hoch, was zu einer beträchtlich niedrigeren systemischen Exposition als bei Männern führt.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Histamin ist bei gesunden Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion im Vergleich zu Freiwilligen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz ähnlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kam es bei Histaminkonzentrationen im Plasma, die keine bemerkenswerte Senkung des Blutdrucks bei anderen Patienten verursachte, zu Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Demzufolge können Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gegenüber den blutdrucksenkenden Wirkungen exogen gegebenen Histamins anfälliger sein als Patienten mit normaler Nierenfunktion oder Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz. Der Grad der Niereninsuffizienz hat zwar eine geringe Auswirkung auf die PK-Disposition von Histamin, aber bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei der Gabe von Histamin Vorsicht geboten.

Leberinsuffizienz

Eine Studie wurde durchgeführt, um die PK von Histamin bei normalen Freiwilligen im Vergleich zu Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz zu messen. Es bestanden keine klinisch signifikanten Unterschiede in den Sicherheitsparametern oder in der Pharmakodynamik. Die Histaminkonzentrationen im Plasma waren sehr variabel und in den Patientengruppen mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz beträchtlich höher (10- bzw. 5-mal höhere mediane Werte als bei normalen Freiwilligen). Bei Patienten mit allen Schweregraden von Leberinsuffizienz können 30–60 Minuten nach Gabe von Ceplene + IL-2 Tachykardie oder Hypotonie auftreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, lokaler Verträglichkeit und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Effekte (in Studien) wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Ceplene durchgeführt.

Bei Ratten oder Kaninchen war Histamindihydrochlorid in Dosierungen, die zu mehreren hundertfachen systemischen Expositionen führten als die klinische Exposition, nicht teratogen. Bei weiblichen Ratten, die vor der Paarung bis zum siebten Gestationstag Histamindihydrochlorid erhielten, wurden leicht reduzierte Zahlen der Implantationen und lebensfähiger Föten

festgestellt, aber ohne eine Dosis-Response-Beziehung und innerhalb des Bereichs der historischen Kontrolldaten. In einer peri-postnatalen Entwicklungsstudie verursachten hohe Dosen von Histamindihydrochlorid maternelle Toxizität, und die Nachkommen zeigten Toxizität während der Laktation (weniger lebende Junge an Tag 21 im Vergleich zur Laktation an Tag 4), nicht aber nach dem Absetzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungsmitteln oder Infusionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der HaltbarkeitUngeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die AufbewahrungCeplene

Nicht einfrieren.

Interleukin-2 (IL-2; Aldesleukin)

Verdünntes IL-2 (Aldesleukin), das in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen abgegeben wird, ist im Kühlschrank bei 2 °C–8 °C aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit Brombutylgummistopfen und abziehbarer Aluminiumversiegelung, die 0,5 ml Lösung (0,70 ml, einschließlich Überfüllung) enthält. Jeder Umkarton enthält 14 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungCeplene

Die Durchstechflaschen enthalten 0,5 ml Lösung (0,70 ml, einschließlich Überfüllung), um die Dosisentnahme einer Einzeldosis von 0,5 ml zu erleichtern. Die Patienten sollten Polypropylen-spritzen mit Schutzkappe erhalten und sollten unterwiesen werden, wie 0,5 ml Lösung in die Spritze aufzuziehen sind.

Die Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbung vor der Gabe zu untersuchen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Interleukin-2 (IL-2; Aldesleukin)

Verdünntes IL-2 (Aldesleukin), das in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen abgegeben wird, ist von der Apotheke in einem kontrollierten Sterilbereich herzustellen.

len und in einem Kühlschrank bei 2 °C–8 °C aufzubewahren.

Erster Zubereitungsschritt

Jede Durchstechflasche Aldesleukin (1,3 mg pro Durchstechflasche) wird aseptisch mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt (siehe Fachinformation des im Handel erhältlichen Aldesleukin). Leiten Sie das Lösungsmittel gegen die Längswand der Durchstechflasche, um übermäßige Schaumbildung zu vermeiden. Vorsichtig schwenken, um eine vollständige Auflösung des Pulvers zu erleichtern. Während des gesamten Herstellungsvorgangs die Durchstechflasche NICHT schütteln! Die entstehende Lösung enthält 22×10^6 IE (1 300 µg) Aldesleukin pro 1,2 ml.

Folgende Verdünnung auf 200 µg/ml

Der vollständige Inhalt der zubereiteten Durchstechflasche (1,2 ml) wird danach unter aseptischen Bedingungen mit 5,3 ml 5%iger (Gewicht/Volumen) Dextrose-Lösung für Injektionszwecke weiter auf ein Gesamtvolumen von 6,5 ml verdünnt, so dass eine Endkonzentration von 200 µg/ml ($3,3 \times 10^6$ IE/ml) IL-2 (Aldesleukin) entsteht.

Wenn die Zubereitung und Verdünnung erfolgt ist, ist die Haltbarkeit verdünnten IL-2 (Aldesleukins) in verschlossenen Polypropylen-Tuberkulinspritzen bis zu einer Dauer von 21 Tagen belegt, solange es gekühlt (bei einer Temperatur von 2 °C–8 °C) aufbewahrt wird.

Bitte beachten Sie Abschnitt 4.2 für die IL-2-Abgabehinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Meda AB
Box 906
SE 170 09 Solna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/477/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
07.10.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
26.08.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt