

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 0,5 mL di soluzione contiene 0,5 mg di istamina dicloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La terapia di mantenimento con Ceplene è indicata nei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) in prima remissione trattati contemporaneamente con interleuchina-2 (IL-2). L'efficacia di Ceplene non è stata pienamente dimostrata nei pazienti di età superiore ai 60 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia di mantenimento con Ceplene va somministrata dopo che sia stata portata a termine la terapia di consolidamento in pazienti trattati contemporaneamente con IL-2, sotto il controllo di un medico con esperienza nella gestione della leucemia mieloide acuta.

Posologia

Per le istruzioni sul dosaggio di Ceplene in associazione con IL-2, vedere la posologia riportata di seguito.

Interleuchina-2 (IL-2)

L'IL-2 va somministrata due volte al giorno tramite iniezione sottocutanea, da 1 a 3 minuti prima della somministrazione di Ceplene; una dose di IL-2 corrisponde a 16 400 UI/kg.

L'Interleuchina-2 (IL-2) è disponibile in commercio come IL-2 ricombinante; aldesleuchina. Le istruzioni per la dispensazione e conservazione riportate al paragrafo 6.6 sono specifiche per aldesleuchina.

Ceplene

Per un'unica dose sono sufficienti 0,5 mL di soluzione (vedere paragrafo 6.6).
Ceplene va somministrato da 1 a 3 minuti dopo ogni iniezione di IL-2. L'iniezione della dose di 0,5 ml di Ceplene va effettuata lentamente e deve durare tra 5 e 15 minuti.

Cicli di trattamento

Ceplene e IL-2 vanno somministrati per 10 cicli di trattamento, ciascuno composto da un periodo di trattamento di 21 giorni (3 settimane) seguito da un periodo senza trattamento di 3 o 6 settimane. Ciascuno dei cicli dal 1° al 3° comprende 3 settimane di trattamento seguite da un periodo senza trattamento di 3 settimane. Ciascuno dei cicli dal 4° al 10° comprende 3 settimane di trattamento seguite da un periodo senza trattamento di 6 settimane.

Il regime di dosaggio raccomandato è illustrato nelle tabelle 1 e 2.

Tabella 1: cicli di trattamento 1-3 con Ceplene e IL-2

Settimana n. (s)*			Trattamento*
Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	
Da s.1 a s.3 (giorni 1-21)	Da s.7 a s.9 (giorni 1-21)	Da s.13 a s.15 (giorni 1-21)	16 400 UI/kg di IL-2, poi 0,5 mL di Ceplene due volte al giorno.
Da s.4 a s.6	Da s.10 a s.12	Da s.16 a s.18	Nessun trattamento (3 settimane)

*Cfr. il paragrafo "Modifica della dose" per indicazioni sulla modifica di dose e schema di dosaggio.

Tabella 2: per i cicli di trattamento 4-10 con Ceplene e IL-2, come da tabella 1, salvo il numero dei cicli e la durata dei periodi di sospensione

Settimana n. (s)*							Trattamento*
Cicli							
4	5	6	7	8	9	10	
Da s.19 a s.21	Da s.28 a s.30	Da s.37 a s.39	Da s.46 a s.48	Da s.55 a s.57	Da s.64 a s.66	Da s.73 a s.75	16 400 UI/kg di IL-2, poi 0,5 mL di Ceplene due volte al giorno.
Da s.22 a s.27	Da s.31 a s.36	Da s.40 a s.45	Da s.49 a s.54	Da s.58 a s.63	Da s.67 a s.72	Da s.76 a s.81	Nessun trattamento (6 settimane)

*Cfr. il paragrafo "Modifica della dose" per indicazioni sulla modifica di dose e schema di dosaggio.

Modifica della dose

I pazienti vanno monitorati per le previste reazioni sintomatiche avverse e per le variazioni nei parametri di laboratorio associate al trattamento. Le dosi di Ceplene e IL-2 vanno modificate se necessario in base alla tolleranza al trattamento del singolo paziente. Si raccomanda di apportare le modifiche delle dosi nelle fasi iniziali del trattamento. Le riduzioni possono essere temporanee o permanenti.

In caso di tossicità collegate a Ceplene (come ipotensione e cefalea), la durata dell'iniezione può essere aumentata da 5 ad un massimo di 15 minuti.

Per i pazienti in cui si verificano tossicità di grado 1

Non si raccomandano variazioni della dose, tranne che nei casi di tossicità neurologica di grado 1 e di dermatite tossica generalizzata di grado 1. Per le raccomandazioni sulla dose nel caso si verificano queste tossicità di grado 1, vedere le pertinenti sezioni che seguono.

Per i pazienti con tossicità neurologica di grado da 1 a 4

- In caso di tossicità di grado da 1 a 3, il trattamento va sospeso fino al raggiungimento del grado 0, dopodiché il trattamento andrà ripreso apportando una riduzione della dose del 20% sia per Ceplene, sia per IL-2.
- In caso di tossicità di grado 4, va presa in considerazione la sospensione del trattamento.

Per i pazienti con dermatite tossica generalizzata di grado da 1 a 4

- In caso di tossicità di grado 1, il trattamento va posticipato di 48 ore o fino alla risoluzione di tutti i sintomi. Il trattamento andrà quindi ripreso con la dose completa di Ceplene ma riducendo la dose di IL-2 del 20%.
- In caso di tossicità di grado 2, la dose di IL-2 va ridotta del 50% e riportata alla dose completa solo se i sintomi non ricompaiono. La somministrazione delle dosi di Ceplene e IL-2 va distanziata di 60 minuti, e questo intervallo va mantenuto per tutta la durata del trattamento.
- Per le tossicità di grado 3 e 4, il trattamento va sospeso e ripreso solamente dopo che tutti gli eventi si sono risolti. Il trattamento va ripreso solo dopo un'attenta considerazione del rapporto rischi/benefici per il paziente.

Per i pazienti con tossicità di grado 2 (che interessi tra l'altro funzione cardiaca, renale, epatica)

- Il trattamento va sospeso fino a quando l'evento torna al grado 1.
- La durata dell'iniezione della dose di Ceplene va prolungata ad un massimo di 15 minuti.
- In caso di tossicità cardiaca, epatica o renale la dose va ridotta del 20% sia per Ceplene sia per IL-2.

Per i pazienti con tossicità di grado da 3 a 4 (comprese ipotensione e aritmia)

- Il trattamento va sospeso fino alla risoluzione dell'evento. Per la risoluzione degli eventi di grado 3 e 4 può essere presa in considerazione la posticipazione di un ciclo di trattamento al massimo.

In caso di ipotensione, cefalea, aritmia o tossicità cardiaca, epatica e renale persistenti

- La durata dell'iniezione della dose di Ceplene va prolungata ad un massimo di 15 minuti.
- La quantità della dose va ridotta del 20% sia per Ceplene sia per IL-2.

Febbre

- IL-2 può essere sospeso per 24 ore e quindi ripreso riducendo la dose del 20%.

Anomalie della conta leucocitaria

- La dose di IL-2 può essere ridotta del 20% per la restante durata del corso di trattamento e, qualora si rimanesse anomalie della conta leucocitaria nel ciclo successivo, si raccomanda una riduzione permanente di IL-2.

Dermatite tossica localizzata

- Il trattamento va sospeso fino alla risoluzione dei sintomi. Il trattamento può essere ripreso somministrando Ceplene alla dose completa e IL-2 al 50%.

Gruppi speciali di pazienti

Pazienti anziani

L'efficacia di Ceplene non è stata pienamente dimostrata nei pazienti al di sopra dei 60 anni.

Compromissione della funzionalità renale

I pazienti con compromissione renale possono essere più sensibili agli effetti ipotensivi di Ceplene. Sebbene il grado di compromissione renale non abbia effetti dimostrabili sul profilo farmacocinetico di Ceplene, è necessaria cautela nella somministrazione di Ceplene a pazienti con grave compromissione renale. Nei pazienti con compromissione renale non è tuttavia necessaria, di norma, una riduzione della dose di Ceplene.

Compromissione della funzionalità epatica

Ceplene va usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2). I livelli plasmatici di Ceplene risultano più elevati nei pazienti con compromissione da moderata a grave del fegato e in questi pazienti si tendono ad avere più episodi di tachicardia e ipotensione dopo la somministrazione di Ceplene rispetto ai pazienti con compromissione epatica normale o lieve. I livelli plasmatici del farmaco non sono tuttavia risultati predittivi di effetti avversi e non è emersa una correlazione stretta tra gli effetti e l'esposizione al farmaco. Di norma non è necessario ridurre la dose di Ceplene nei pazienti con compromissione epatica, tuttavia in questi pazienti occorre procedere con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ceplene nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati.

Modo di somministrazione

Ceplene è solo per uso sottocutaneo.

Da 1 a 3 minuti dopo la fine della somministrazione sottocutanea di IL-2, iniziare la somministrazione di Ceplene tramite iniezione sottocutanea lenta, ad una velocità non superiore a 0,1 mL (0,1 mg di istamina dicloridrato) al minuto. La normale durata della somministrazione di una dose da 0,5 mL di Ceplene è di 5 minuti. Per ridurre le possibili reazioni avverse, il tempo di somministrazione può essere prolungato fino ad un massimo di 15 minuti (vedere più avanti). Ceplene può essere somministrato tramite pompa a siringa per infusione per uso ambulatoriale o tramite iniezione sottocutanea manuale controllata con una siringa provvista di timer.

La prima dose di Ceplene e IL-2, il giorno 1 del ciclo iniziale di trattamento, va somministrata in ambiente ospedaliero sotto il diretto controllo di un medico. Al giorno 1 vanno monitorati i segni vitali del paziente, tra cui polso, pressione arteriosa e frequenza respiratoria. Qualora si verifichi una variazione significativa dei segni vitali, il medico dovrà valutare le condizioni del paziente e continuare il monitoraggio dei segni vitali; questo genere di pazienti dovrà essere monitorato anche nel corso dei trattamenti successivi.

Le iniezioni successive di Ceplene possono essere praticate a casa dal paziente, a condizione che questi dimostri di aver compreso bene le precauzioni necessarie e di padroneggiare a sufficienza la tecnica di iniezione.

Le iniezioni vanno praticate preferibilmente in condizioni controllate, alla presenza di un familiare, di un'altra persona o di un assistente adulto in grado di affrontare in modo adeguato eventuali segni o sintomi di ipotensione.

L'iniezione va praticata di preferenza sulla coscia e sull'addome. Ceplene non va iniettato nella stessa zona anatomica in cui viene somministrato IL-2.

Le due somministrazioni giornaliere di IL-2 e Ceplene devono essere distanziate di almeno 6 ore. Dopo l'iniezione di Ceplene, il paziente deve rimanere a riposo per 20 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione di Interleuchina-2 (aldesleuchina) prima della somministrazione vedere l'RCP di IL-2 disponibile in commercio.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con compromissione significativa della funzione cardiaca (ad es. NYHA classe III/IV).
- Pazienti in trattamento sistemico con steroidi, clonidina e H₂-bloccanti.
- Pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali.
- Pazienti gravide.
- Pazienti che allattano al seno.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Ceplene va somministrato 1 - 3 minuti dopo la somministrazione di IL-2 e non contemporaneamente. Un'iniezione sottocutanea effettuata velocemente o in sede vascolare può causare grave ipotensione, tachicardia o sincope.

Il trattamento combinato di Ceplene e IL-2 va usato con cautela nei pazienti con funzione cardiaca insufficientemente compensata. I pazienti cardiopatici vanno sottoposti a valutazione della frazione di eiezione ventricolare e della funzione parietale tramite ecocardiografia o prova da sforzo con tecniche di medicina nucleare e successivamente vanno trattati con attenzione.

Durante il trattamento i pazienti vanno monitorati per possibili complicazioni cliniche dovute a ipotensione o ipovolemia. Ceplene va somministrato in ambiente ospedaliero sotto il controllo del medico il giorno 1 del ciclo iniziale di trattamento. Al giorno 1 vanno monitorati i segni vitali del paziente, tra cui polso, pressione arteriosa e frequenza respiratoria.

Il monitoraggio del paziente durante le giornate o i cicli di trattamenti successivi va proseguito fintantoché nel paziente continuano ad aversi variazioni significative dei segni vitali durante la somministrazione di Ceplene. Nel caso si osservino un'ipotensione significativa o sintomi correlati durante i successivi cicli di trattamento, occorre operare una riduzione della dose che, se necessario, andrà somministrata in ospedale fino a quando la risposta al trattamento consenta di riprendere la somministrazione a casa.

È necessario procedere con attenzione nei pazienti che presentano uno dei seguenti sintomi: arteriopatia periferica sintomatica, ulcera peptica o esofagea pregressa o in corso con storia di sanguinamento, nefropatia clinicamente significativa e ictus negli ultimi 12 mesi. Se del caso, va considerata l'opportunità di un trattamento concomitante con un inibitore della pompa protonica.

I pazienti con infezione clinicamente significativa richiedente l'uso di antibiotici, antimicotici o antivirali o che hanno concluso una precedente terapia antinfettiva nei 14 giorni precedenti l'inizio del trattamento, vanno trattati con cautela, a meno che gli antibiotici e gli antivirali non siano stati usati per profilassi.

I pazienti con precedente storia di malattia autoimmune (che comprende lupus sistemico, infiammazione intestinale cronica, psoriasi e artrite reumatoide) vanno trattati con cautela.

Si raccomanda un monitoraggio dei risultati di laboratorio, comprensivi dei normali test ematologici ed ematochimici.

I pazienti in trattamento con i seguenti medicinali vanno trattati con cautela (vedere il paragrafo 4.5):

- Beta-bloccanti o altri antipertensivi.
- H₁-bloccanti e neurolettici (antipsicotici) con proprietà antagoniste verso il recettore H₁.
- Antidepressivi triciclici che possono avere proprietà antagoniste verso i recettori H₁ e H₂.
- Inibitori della monoammina ossidasi e agenti antimalarici e antitripanosomici.
- Bloccanti neuromuscolari, analgesici narcotici e vari mezzi di contrasto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sebbene la posologia dei due medicinali sia diversa, quando Ceplene viene usato in associazione con IL-2, il medico deve tenere presenti anche le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di IL-2 e osservare le interazioni dei due medicinali.

Gli antagonisti del recettore H₂ con strutture di imidazolo simili all'istamina, come cimetidina, steroidi sistemici e clonidina, non vanno usati durante il trattamento con Ceplene (vedere paragrafo 4.3).

I betabloccanti e altri antipertensivi vanno usati con cautela durante il trattamento con Ceplene. La somministrazione concomitante di medicinali cardiotossici o con effetti ipotensivi può amplificare la tossicità di Ceplene.

Vanno evitati gli antistaminici che bloccano il recettore H₁ o i neurolettici (antipsicotici) con proprietà antagoniste del recettore H₁ che possono ridurre l'efficacia di Ceplene.

Gli antidepressivi triciclici possono avere proprietà antagoniste verso i recettori H₁ e H₂ e vanno pertanto evitati.

Gli inibitori della monoammina ossidasi, gli antimalarici e gli antitripanosomici possono alterare il metabolismo di Ceplene e vanno pertanto evitati (vedere paragrafo 4.4).

È stato osservato che i bloccanti neuromuscolari, gli analgesici narcotici e vari mezzi di contrasto possono indurre il rilascio di istamina endogena; pertanto prima di sottoporre i pazienti a procedure diagnostiche o chirurgiche va considerato l'effetto aggiuntivo di Ceplene (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione in uomini e donne

Le donne in età fertile e gli uomini sessualmente attivi devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento con Ceplene e IL-2.

Gravidanza

Per Ceplene non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ma solo a dosi maternotossiche e non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere il paragrafo 5.3). Ceplene in associazione con IL-2 non va usato in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'istamina venga escreta nel latte materno umano. L'escrezione dell'istamina nel latte non è stata studiata sugli animali, tuttavia a dosi maternotossiche nella prole di ratto è stata evidenziata una lieve tossicità all'inizio dell'allattamento (vedere il paragrafo 5.3). Ceplene in associazione con IL-2 non va usato nelle donne che allattano al seno.

Per informazioni sulla gravidanza e l'allattamento con IL-2 si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di IL-2.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici su eventuali effetti di Ceplene sulla fertilità. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti avversi sulla fertilità, a parte una lieve riduzione degli impianti e dei feti vitali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ceplene altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchine. La somministrazione di Ceplene può causare ipotensione e conseguenti capogiri, sensazione di testa vuota e visione offuscata. I pazienti non devono guidare o usare macchinari per almeno 1 ora dopo la somministrazione di Ceplene.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In quasi tutti i pazienti inclusi in studi sulla LMA sono state segnalate reazioni avverse almeno possibilmente collegate al trattamento con IL-2 e Ceplene.

Le reazioni avverse più comuni verificatesi in almeno il 30% dei pazienti trattati con IL-2 e Ceplene sono state (in elenco decrescente di frequenza): vampate, cefalea, affaticamento, granuloma nel sito di iniezione, piressia ed eritema nel sito di iniezione.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono considerate almeno possibilmente collegate al trattamento con IL-2 a basso dosaggio e Ceplene negli studi sulla AML (n=280 per il ramo di trattamento IL-2 più Ceplene) sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono classificate come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base de dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezioni del tratto respiratorio superiore	molto comune
	polmonite	comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	eosinophilia, trombocitopenia	molto comune
	leucopenia, neutropenia	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	anoressia	comune
Disturbi psichiatrici	insonnia	comune
Patologie del sistema nervoso	cefalea, capogiri, disgeusia	<u>molto comune</u>
Patologie cardiache	tachicardia	molto comune
	palpitazioni	comune
Patologie vascolari	vampate, ipotensione	<u>molto comune</u>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse, dispnea	molto comune
	congestione nasale	comune
Patologie gastrointestinali	nausea, dispepsia, diarrea	Molto comune
	vomito, dolori dell'addome superiore, secchezza delle fauci, gastrite, distensione	comune

	addominale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash	molto comune
	eritema, iperidrosi, sudorazione notturna, prurito	comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia, mialgia	molto comune
	dolore agli arti, dorsalgia dolore dorsale	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	granuloma nel sito di iniezione, affaticamento, piressia, eritema nel sito di iniezione, sensazione di calore, reazione nel sito di iniezione, prurito nel sito di iniezione, sindrome influenzale, tremore, infiammazione nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione	<u>molto comune</u>
	orticaria nel sito di iniezione, lividura in sito di iniezione, rash nel sito di iniezione, gonfiore nel sito di iniezione, astenia, dolore toracico	comune

Altri studi oncologici (tumore avanzato)

Ceplene e IL-2 a basso dosaggio sono stati oggetto di altri studi clinici a varie dosi (1,0 mg di istamina dicloridrato 2 volte al giorno) e con regimi posologici diversi di IL-2 a basso dosaggio e interferone-alfa. I seguenti eventi avversi, non elencati in precedenza, sono stati almeno possibilmente collegati al farmaco in studio:

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	anemia	comune
Patologie endocrine	ipotiroidismo	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	diminuzione dell'appetito	molto comune
	disidratazione	comune
Disturbi psichiatrici	ansia	molto comune
	depressione	comune
Patologie del sistema nervoso	parestesia	comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	vertigini	comune
Patologie vascolari	vampate di calore	comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Sibilo	comune
Patologie gastrointestinali	stitichezza, distensione addominale, stomatite	comune

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	pelle secca	<u>molto comune</u>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	malessere, edema periferico,	molto comune
	fibrosi nel sito di iniezione, dolore	comune
Esami diagnostici	Perdita ponderale	molto comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di Ceplene o IL-2 tramite infusione rapida o in sede endovascolare e a dosi superiori a quelle raccomandate può amplificare gli eventi avversi associati a Ceplene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, altri immunostimolanti; codice ATC: L03AX14.

Meccanismo d'azione

L'associazione di Ceplene/IL-2 costituisce un'immunoterapia avente l'obiettivo di indurre una distruzione immuno-mediata delle cellule residue della leucemia mieloide e di prevenire in tal modo la recidivazione della leucemia. Ceplene ha la funzione di proteggere i linfociti, in particolare le cellule NK e T, responsabili della distruzione immuno-mediata delle cellule leucemiche residue. IL-2 ha la funzione di favorire le funzioni delle cellule NK e T attivando le proprietà antileucemiche di tali cellule e aumentando le popolazioni cellulari tramite induzione di proliferazione/ciclo cellulare.

Effetti farmacodinamici

Il meccanismo tramite il quale Ceplene migliora la funzione antileucemica dei linfociti nell'AML non è stato ancora completamente chiarito; si ritiene che esso funzioni per inibizione delle specie ossigeno-reattive (ROS o "radicali liberi dell'ossigeno") che sono sintetizzate dai monociti/macrofagi e dai granulociti. È noto che le ROS limitano gli effetti antileucemici degli attivatori dei linfociti, come IL-2, provocando disfunzioni e morte per apoptosi nelle cellule NK e T. Ceplene inibisce la NADPH-ossidasi che avvia la formazione e il rilascio delle ROS dai fagociti. Inibendo la funzione ossidativa e riducendo la produzione delle ROS, Ceplene protegge le cellule NK e T attivate da IL-2 dall'inibizione e dall'apoptosi indotta dai radicali liberi dell'ossigeno. La somministrazione concomitante di Ceplene e IL-2 punta pertanto ad ottimizzare le funzioni antileucemiche delle cellule NK e T.

Efficacia e sicurezza clinica

Per valutare l'uso di Ceplene nel mantenimento della remissione nei pazienti adulti con AML sono stati condotti 2 studi clinici. Lo studio AML-1, di tipo esplorativo, ha interessato 39 pazienti con AML in remissione con l'obiettivo di stabilire la dose di Ceplene e la fattibilità del trattamento in

associazione a IL-2. I risultati di questo studio pilota sono stati utilizzati per disegnare e realizzare un trial di fase 3 plurinazionale. Tale studio di fase 3 randomizzato (0201) ha confrontato il trattamento combinato Ceplene+IL-2 rispetto all'assenza di trattamento su 261 pazienti in prima remissione (CR1) e su altri 59 pazienti in remissione successiva dopo recidiva (CR>1). Per i pazienti CR1, la durata mediana della sopravvivenza libera da leucemia è aumentata da 291 giorni (9,7 mesi) a 450 giorni (15 mesi) dopo trattamento con Ceplene/IL-2 rispetto ai pazienti senza trattamento di mantenimento (Intention to Treat [ITT], p=0,01; n=261). La percentuale dei pazienti CR1 che sono rimasti liberi da leucemia per 3 anni è stata del 40% dopo trattamento con Ceplene+IL-2 rispetto al 26% dei pazienti non trattati (p=0,01).

Popolazione pediatrica

Ceplene è indicato per l'uso negli adulti. Non ci sono dati disponibili sulle proprietà farmacodinamiche nei soggetti al di sotto dei 18 anni di età.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'istamina viene assorbita rapidamente a seguito di iniezione sottocutanea. La concentrazione plasmatica massima viene raggiunta circa 10 minuti dopo il termine dell'infusione sottocutanea. Le concentrazioni dell'istamina e la farmacocinetica sono risultate ampiamente variabili sia tra uno studio e l'altro sia tra il gruppo di volontari normali e il gruppo dei pazienti.

Distribuzione

Nei pazienti si è osservato un grado di variabilità maggiore in rapporto all'esposizione sistemica rispetto ai soggetti sani. L'esposizione complessiva sistemica di Ceplene è stata maggiore nei pazienti rispetto ai soggetti sani. Tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa.

Non è noto se l'istamina possa superare la barriera placentare.

L'istamina viene eliminata per via metabolica nei reni, nel fegato e in altri tessuti. I principali enzimi coinvolti nel metabolismo dell'istamina sono HNMT (istamina-N-metiltransferasi) e DAO (diamminio-ossidasi). I metaboliti vengono escreti per lo più con l'urina. L'emivita media è risultata pari a 0,75-1,5 ore nei pazienti.

Età e peso non hanno effetti significativi sulle proprietà farmacocinetiche dell'istamina. La clearance di Ceplene risulta quasi raddoppiata nella donna, il che comporta un'esposizione sistemica notevolmente inferiore rispetto all'uomo.

Compromissione della funzionalità renale

La farmacocinetica dell'istamina è simile nei volontari sani con funzionalità renale normale e nei volontari con compromissione renale lieve, moderata o severa. Nei soggetti con grave compromissione renale sono state osservate diminuzioni della pressione sistolica e diastolica in presenza di concentrazioni plasmatiche di istamina che, in altri soggetti, non hanno causato un calo pressorio apprezzabile. Pertanto i soggetti con grave compromissione renale possono essere più sensibili agli effetti ipotensivi dell'istamina somministrata per via esogena rispetto ai soggetti con funzionalità

renale normale o con compromissione renale lieve o moderata. Sebbene il grado di compromissione renale abbia scarso effetto sul profilo farmacocinetico dell'istamina, la somministrazione dell'istamina ai pazienti con compromissione renale severa va effettuata con cautela.

Compromissione della funzionalità epatica

È stato condotto uno studio per misurare la farmacocinetica dell'istamina nei volontari normali rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa. Non sono emerse differenze clinicamente significative nei parametri di sicurezza o nella farmacocinetica. Le concentrazioni plasmatiche dell'istamina sono risultate ampiamente variabili e notevolmente superiori nei gruppi di pazienti con compromissione epatica moderata o severa (mediane rispettivamente 10 e 5 volte superiori rispetto ai volontari normali). I pazienti con compromissione epatica, a prescindere dalla gravità, possono accusare tachicardia o ipotensione nei 30-60 minuti successivi alla somministrazione di Ceplene+IL-2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, tolleranza localizzata e genotossicità. Negli studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica. Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di Ceplene.

L'istamina dicloridrato non è risultata teratogena nel ratto e nel coniglio a dosi corrispondenti ad un'esposizione sistemica centinaia di volte superiore all'esposizione clinica. Nelle femmine di ratto trattate da prima dell'accoppiamento fino al 7° giorno di gestazione sono stati osservati numeri di impianti e di feti vitali leggermente inferiori, tuttavia senza una correlazione dose-risposta e all'interno del range dei dati storici di controllo. Nello studio sullo sviluppo perinatale/postnatale, dosi elevate di istamina dicloridrato hanno causato tossicità nella madre; nella prole si è avuta tossicità durante l'allattamento (il numero di cuccioli vivi al 21° giorno era inferiore rispetto al 4° giorno di allattamento) ma non dopo lo svezzamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Sodio Idrossido (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, diluenti o soluzioni per infusione.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro di tipo I da 2 mL, con tappo in gomma di bromobutile ricoperto da un sigillo in alluminio a strappo, contenente 0,5 mL di soluzione (0,70 mL compreso sovrariempimento).

Ciascuna scatola contiene 14 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ceplene

I fiala contiene 0,70 mL di soluzione (compreso il sovrariempimento) per agevolare l'estrazione della dose singola da 0,5 mL.

Ai pazienti devono essere fornite siringhe in polipropilene con cappuccio e le istruzioni per aspirare 0,5 mL di soluzione nella siringa.

Prima della somministrazione la soluzione va controllata visivamente per l'eventuale presenza di particolato e fenomeni di scolorimento. La soluzione deve essere limpida e incolore.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Interleuchina-2 (IL-2; aldesleuchina)

L'IL-2 diluita dispensata in siringhe da tuberculina di polipropilene con tappo deve essere preparata dalla farmacia in ambiente controllato asetticamente e conservata in frigorifero 2°C – 8°C.

Per le istruzioni sulla ricostituzione iniziale

Per la successiva diluizione a 200 µg/mL di **Interleukin-2** (aldesleuchina) prima della somministrazione, si veda l'RCP di IL-2 disponibile in commercio

Istruzioni per la dispensazione di IL-2 (aldesleuchina)

L'IL-2 (aldesleuchina) deve essere ricostituita in modo asettico, diluita e dispensata in siringhe da tuberculina di polipropilene con tappo dalla farmacia sulla base del peso del singolo paziente (si veda la tabella per la somministrazione dell'aldesleuchina qui sotto) alla dose raccomandata di 16 400 UI/kg (1 µg/kg). Si può fornire al paziente una quantità di siringhe da tuberculina chiuse per una somministrazione domiciliare fino a due settimane di fabbisogno, con le istruzioni per la conservazione delle siringhe in frigorifero a 2°C – 8°C prima della somministrazione.

Gli studi hanno dimostrato la stabilità chimica e la sterilità di aldesleuchina diluita (dispensata in siringhe da tuberculina di polipropilene con tappo) fino a tre settimane quando preparata in un ambiente controllato ed asettico e conservato in frigorifero a 2°C – 8°C.

NOTA: La dispensazione di aldesleuchina deve essere effettuata in condizioni controllate asettiche.

Dispensazione di IL-2 (aldesleuchina) diluita per ciascun paziente

L'IL-2 (aldesleuchina) diluita è asetticamente ripartita in siringhe da tuberculina sterili in polipropilene con tappo per ciascun paziente a una dose di 1 µg/kg, con un volume minimo per la dose standard di 0.25 mL (50 µg) e una dose massima di 0.5 mL (100 µg). I volumi di dosaggio sulla base del peso del paziente sono riportati nella Tabella 3di seguito. Questa tabella fornisce anche il volume richiesto in caso di prescrizione di dose ridotta del 20%.

Tabella 3: Tabella per la somministrazione di IL-2 (aldesleuchina)

Peso del paziente (kg)	Dose standard (µg)	Volume dell'iniezione* (ml)	Volume iniettabile con 20% di riduzione della dose (mL)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 a ≤60	60	0,30	0,25
>60 a ≤70	70	0,35	0,30
>70 a ≤80	80	0,40	0,30
>80 a ≤90	90	0,45	0,35
>90 a ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Volume di iniezione arrotondato per eccesso al più vicino 0,05 mL

** Volumi di iniezione sulla base della riduzione del 20% sono arrotondati, quindi a riduzioni di dose effettiva varia dal 15% al 25%

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Noventia Pharma srl
Via Carlo PISACANE 31
I-47121 Forli (FC)
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/477/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/10/2008

Data del rinnovo più recente: 26/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere l'allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e i successivi aggiornamenti pubblicati sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
Il Titolare dell'AIC fornirà aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazioni riguardante l'efficacia e la sicurezza del prodotto in pazienti con leucemia mieloide acuta in prima remissione trattati contemporaneamente con interleuchina-2 (IL-2).	Annuale, simultaneamente alla presentazione degli PSUR

Agenzia Italiana del Farmaco