

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 0,5 ml:n injektioampulli sisältää 0,5 mg histamiinidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ceplenen käyttöaihe on akuutin myeloidin leukemian (AML) ensimmäisen remission ylläpitohoito aikuispotilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti interleukiini-2:lla (IL-2). Ceplenen tehoa yli 60-vuotiailla potilailla ei ole täysin osoitettu.

4.2 Annostus ja antotapa

Ylläpitoehdossa Ceplene tulisi annostella potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti IL-2:lla, akuutin myeloidin leukemian hoitoon perehtyneen lääkärin seurannassa sen jälkeen, kun konsolidaatiohoito on suoritettu loppuun.

Annostus

Jos Ceplenea käytetään yhdessä IL-2:n kanssa, katso alla esitetyt annostusohjeet.

Interleukiini-2 (IL-2)

IL-2 annostellaan kahdesti päivässä ihonalaisena injektiona 1 - 3 minuuttia ennen Ceplenen annostelua; jokainen IL-2 -annos on 16 400 IU/kg (1µg/kg).

Interleukiini-2 (IL-2) on kaupallisesti saatavana rekombinantti-IL-2:na, nimeltä aldesleukiini. Aldesleukiini-valmisteen annostelu- ja säilytysohjeet kuvataan kohdassa 6.6.

Ceplene

0,5 ml liuosta riittää kerta-annokseen (katso kohta 6.6).

Ceplene annostellaan yhdestä kolmeen minuuttia jokaisen IL-2 -injektion jälkeen. Jokainen 0,5 ml:n Ceplene-annos injektoidaan hitaasti 5–15 minuutin kuluessa.

Hoitojaksot

Ceplene ja IL-2 annostellaan kymmenenä hoitojaksona: jokainen jakso koostuu 21 päivän (kolmen viikon) hoitoperiodista, jonka jälkeen on kolmen tai kuuden viikon pituinen hoidoton periodi. Jaksojen 1–3 jokainen jakso koostuu kolmesta hoitoviikosta, joiden jälkeen on kolmen viikon pituinen hoidoton periodi. Jaksojen 4–10 jokainen jakso koostuu kolmesta hoitoviikosta, joiden jälkeen on kuuden viikon pituinen hoidoton periodi.

Suosittelava annostusmenettely on esitetty taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Hoitojaksoille 1–3 Ceplenella ja IL-2:lla

Viikon numero (v)*			Hoito*
Jakso 1	Jakso 2	Jakso 3	
v.1–v.3 (Päivät 1-21)	v.7–v.9 (Päivät 1-21)	v.13–v.15 (Päivät 1-21)	IL-2 16 400 IU/kg, jonka jälkeen 0,5 ml Ceplenea. Kahdesti päivässä.
v.4–v.6	v.10–v.12	v.16–v.18	Hoidoton (3 viikkoa)

* annoksen ja annosteluajataulun muuttamista koskevat ehdot, katso annoksen muuttaminen

Taulukko 2: Hoitojaksoille 4–10 Ceplenella ja IL-2:lla samoin kuin edellä olevassa taulukossa 1, lukuun ottamatta jaksojen numeroita ja lepoeriodien kestoja

Viikon numero (v)*							Hoito*
Jaksot							
4	5	6	7	8	9	10	
v.19–v.21	v.28–v.30	v.37–v.39	v.46–v.48	v.55–v.57	v.64–v.66	v.73–v.75	IL-2 16 400 IU/kg, jonka jälkeen 0,5 ml Ceplene. Kahdesti päivässä
v.22–v.27	v.31–v.36	v.40–v.45	v.49–v.54	v.58–v.63	v.67–v.72	v.76–v.81	Hoidoton (6 viikkoa)

* annoksen ja annosteluajataulun muuttamista koskevat ehdot, katso annoksen muuttaminen

Annoksen muuttaminen

Potilaita tulisi valvoa tähän hoitoon liittyvien odotettavissa olevien oireenmukaisten häiritsevien vaikutusten ja laboratorioarvojen muutosten vuoksi. Ceplene- ja IL-2-annoksia tulisi muuttaa tarvittaessa yksittäisten potilaiden hoidon siedettävyyden perusteella. Annosta on suositeltavaa muuttaa hoidon alkuvaiheessa. Annosten muutokset voivat olla väliaikaisia tai pysyviä.

Jos potilaalla esiintyy Cepleneen liittyvää toksisuutta (kuten hypotensiota tai päänsärkyä), injektion antoaikaa voidaan pidentää viidestä minuutista enintään 15 minuuttiin.

Potilaille, joilla on vaiheen 1 toksisuuden aiheuttamia oireita

Ei suosituksia annoksen muuttamisesta lukuun ottamatta vaiheen 1 neurologista toksisuutta ja vaiheen 1 generalisoitunutta toksista dermatiittia. Annoksen pienentämisen osalta näissä vaiheen 1 toksisuuden aiheuttamissa tapahtumissa viitataan asianomaisiin alla esitettyihin kohtiin:

Potilaille, joilla on vaiheen 1–4 neurologista toksisuutta

- vaiheiden 1–3 toksisuus, hoito tulisi keskeyttää, kunnes on saavutettu vaiheen 0 toksisuustapahtuma. Hoito tulisi sitten aloittaa uudelleen 20 prosenttia pienemmällä Ceplene- ja IL-2-annoksella.
- vaiheen 4 toksisuus, tulisi harkita hoidon lopettamista.

Potilaille, joilla on vaiheen 1–4 generalisoitunut toksinen dermatiitti

- vaiheen 1 toksisuus, hoitoa tulisi lykätä 48 tunnilla tai siihen asti, kunnes kaikki oireet ovat hävinneet. Hoito tulisi sitten aloittaa uudelleen täydellä Ceplene-annoksella mutta 20 prosenttia pienemmällä IL-2-annoksella.
- vaiheen 2 toksisuus, IL-2-annosta tulisi pienentää 50 prosenttia, ja se tulisi lisätä täydeksi annokseksi vain, jos oireita ei ilmene uudelleen. Ceplene- ja IL-2-annosten välisen ajan tulisi olla 60 minuuttia, ja se tulisi säilyttää koko hoidon ajan.
- vaiheiden 3 ja 4 toksisuus, hoito tulisi lopettaa, eikä sitä tulisi aloittaa uudelleen, ennen kuin tapahtumat ovat hävinneet. Hoito tulisi aloittaa uudelleen vain potilaan riski-hyöty-arvioinnin jälkeen.

Potilaille, joilla on vaiheen 2 (mukaan lukien sydämen toimintaan liittyvä, munuaisten tai maksan) toksisuus

- hoito tulisi keskeyttää, kunnes tapahtuma on palannut vaiheeksi 1
- Ceplene-annoksen injektointiaika tulisi pidentää enintään 15 minuutiksi
- sydän-, maksa- tai munuaistoksisuudessa sekä Ceplene- että IL-2-annosta tulisi pienentää 20 prosenttia.

Potilaille, joilla on vaiheen 3 ja 4 (mukaan lukien hypotensio, rytmihäiriö) toksisuus

- hoito tulisi keskeyttää, kunnes tapahtuma on hävinnyt. Vaiheen 3 ja 4 tapahtumien poistamiseksi voidaan harkita enintään yhden hoitajakson lykkäämistä.

Jatkuva hypotensio, päänsärky, rytmihäiriö, sydän-, maksa- tai munuaistoksisuus

- Ceplene-annoksen injektointiaika tulisi pidentää enintään 15 minuutiksi.
- sekä Ceplene- että IL-2-annoksen määrää tulisi pienentää 20 prosenttia.

Kuume

- IL-2 voidaan keskeyttää 24 tunniksi ja aloittaa uudelleen 20 prosenttia pienemmällä annoksella.

Epänormaali valkoisten verisolujen määrä

- IL-2-annosta voidaan pienentää 20 prosenttia jäljellä olevaksi hoitoperiodiksi, ja jos epänormaali valkosolujen määrä ilmenee uudelleen seuraavan jakson aikana, suositellaan IL-2-annoksen pysyvää pienentämistä.

Paikallinen toksinen dermatiitti

- hoito tulisi keskeyttää, kunnes oireet ovat hävinneet. Hoito voidaan aloittaa uudelleen annostelemalla Ceplenea kokonainen annos ja IL-2:ta 50 prosenttia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ceplenen tehoa ei ole täysin osoitettu yli 60-vuotiailla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, voivat olla herkempiä Ceplenen verenpainetta alentaville vaikutuksille. Vaikka munuaisten vajaatoiminnan tasolla ei ole osoitettavissa olevaa vaikutusta Ceplenen farmakokineettiseen dispoitioon, tulee noudattaa varovaisuutta annosteltaessa Ceplenea potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta. Normaalisti ei kuitenkaan vaadita Ceplene-annoksen pienentämistä potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Ceplenea käytössä potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava maksan vajaatoiminta (katso kohta 5.2), tulisi noudattaa varovaisuutta. Plasman Ceplene-tasot ovat korkeampia potilailla, joilla on kohtalainen tai vakava maksan vajaatoiminta, ja näillä potilasryhmillä on Ceplenen annostuksen jälkeen suurempi taipumus rytmihäiriöihin ja alempaan verenpaineeseen kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaali tai lievästi huonontunut. Plasman lääkevalmistetasot eivät kuitenkaan ennustaneet haittavaikutuksia, eivätkä vaikutukset korreloineet tarkasti lääkkeen annostuksen kanssa. Normaalisti ei vaadita Ceplenen annoksen pienentämistä potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa, mutta näillä potilailla tulisi noudattaa varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Ceplenen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ceplene on tarkoitettu vain ihonalaiseen käyttöön.

Ceplene tulisi annostella hitaasti ihonalaisena injektiona nopeudella, joka on enintään 0,1 ml (0,1 mg histamiinidihydrokloridia) minuutissa, yhdestä kolmeen minuuttia sen jälkeen, kun IL-2 on annosteltu ihon alle. Yhden 0,5 ml:n annoksen tavallinen annostelu-aika on viisi minuuttia. Mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi annostusaikaa voidaan pidentää enintään 15 minuutiksi. Lisätietoja on jäljempänä. Ceplenea voidaan annostella liikkuvalla infuusioruiskupumpulla (ambulatory infusion syringe pump) tai valvottuna manuaalisena ihonalaisena injektiona ruiskulla, jossa on ajastin.

Ensimmäinen Ceplene- ja IL-2-annos, joka annetaan ensimmäisen hoitajakson alussa päivänä 1, tulisi annostella klinikalla lääkärin suorassa valvonnassa. Päivänä 1 potilaan valvontaan tulisi sisältyä elintoiminnot, mukaan lukien pulssi, verenpaine ja hengitysnopeus. Jos potilaan elintoiminnoissa ilmenee merkittävä muutos, lääkärin tulisi arvioida potilaan tila ja jatkaa elintoimintojen valvontaa; näitä potilaita tulisi valvoa seuraavien hoitojen aikana.

Potilas, joka osoittaa ymmärtävänsä hyvin tarpeelliset varotoimet ja joka on osoittanut, että hänellä on riittävät injektointitaidot, voi annostella itse kotonaan seuraavat Ceplene-injektiot. Injektiot tulisi mieluiten annostella valvotuissa oloissa sellaisen aikuisen perheenjäsenen, ystävän tai muun huolenpitäjän läsnä ollessa, joka kykenee toimimaan asianmukaisesti, jos ilmenee merkkejä tai oireita hypotensiosta.

Suositteluvia pistoskohtia ovat reidet ja vatsa. Ceplenea ei tulisi injektoida samaan anatomiseen alueeseen kuin IL-2.

Kahdesti päivässä annosteltavien IL-2:n ja Ceplenen annosteluvälin tulisi olla vähintään kuusi tuntia. Potilaiden tulisi olla levossa 20 minuutin ajan Ceplene-injektion jälkeen.

Ks. ohjeet Interleukiini-2:n (aldesleukiini) laimentamisesta ennen lääkkeen antoa kaupallisesti saatavan IL-2:n valmisteyhteenvedosta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on merkittävän vaikea, esimerkiksi NYHA luokan III/IV, sydämen vajaatoiminta.
- Potilaat, jotka saavat systeemistä steroidihoitoa, klonidiinia ja H₂-salpaajia.
- Potilaat, joille on suoritettu allogeeninen kantasolusiirto.
- Raskauden aikana.
- Imetyksen aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ceplene tulisi annostella yhdestä kolmeen minuuttia IL-2:n annostelun jälkeen, ei samanaikaisesti. Nopea ihonalainen injektio tai injektio verisuoneen saattaa aiheuttaa vakavan hypotension, sydämen tiheälyöntisyyttä tai pyörtymisen.

Kun potilaita, joiden sydämen toiminta on huono, hoidetaan Ceplenella yhdessä IL-2:n kanssa, tulisi noudattaa varovaisuutta. Sydänsairauspotilaiden ventrikulaarinen ejektiofraktio ja seinämän toiminta tulisi arvioida ekokardiografian tai nuclear medicine stress -testin avulla, ja heidän hoidossaan tulee noudattaa varovaisuutta.

Potilaita tulisi valvoa hoidon aikana hypotension tai nestehukan mahdollisesti aiheuttamien kliinisten komplikaatioiden varalta. Ceplene tulisi annostella klinikalla lääkärin seurannassa ensimmäisen hoitajakson päivänä 1. Potilaan valvontaan päivänä 1 tulisi sisältyä elintoiminnot, mukaan lukien pulssi, verenpaine ja hengitysnopeus.

Seuraavien hoitopäivien tai -jaksojen aikana potilasta tulisi valvoa niin kauan, kuin hänellä on edelleen merkittäviä elintoimintojen muutoksia Ceplenen annostuksen aikana. Jos seuraavien hoitajaksojen aikana havaitaan merkittävää hypotensiota tai vastaavia oireita, annosta tulisi pienentää ja tarvittaessa annostus tulisi antaa sairaalassa, kunnes hoitovaste sallii annoksen ottamisen kotona.

Varovaisuutta tulisi noudattaa potilailla, joilla on jokin seuraavista: oireileva ääreisverenkierron sairaus, aikaisempi tai tämänhetkinen peptinen tai esofageaalinen vatsahaava, joka on aikaisemmin vuotanut, kliinisesti merkittävä munuaissairaus ja aivohalvaus edellisten 12 kuukauden aikana. Tarvittaessa tulisi harkita samanaikaista hoitoa protonipumppuinhibiittorilla.

Varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on kliinisesti merkittävä infektio, joka vaatii antibioottien, sieni- tai viruslääkkeiden käyttämistä tai jotka ovat saattaneet loppuun tulehdushoidon 14 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta, elleivät antibiootit ja viruslääkkeet olleet profylaktisiin tarkoituksiin.

Potilaita, joilla on aikaisemmin ollut autoimmunisaatiosairaus (mukaan lukien systeeminen lupus, tulehduksellinen suolistosairaus, psoriasis ja reumaattinen niveltulehdus), tulisi hoitaa varovaisuutta noudattaen.

On suositeltavaa valvoa laboratoriotuloksia, mukaan lukien tavanomaiset hematologiset ja verikemialliset testit.

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka saavat seuraavia lääkevalmisteita (katso kohta 4.5):

- Beetasalpaajat tai muut salpaajat tai muut verenpainetta alentavat aineet.
- H₁-salpaajat ja neuroleptit (psykoosilääkkeet), joilla on H₁-salpaajien ominaisuuksia.
- Trisykliset masennuslääkkeet, joilla saattaa olla H₁- ja H₂-reseptoreita salpaavia ominaisuuksia.
- Monoamiinioksidaasi-inhibiittorit sekä malarialääkkeet ja antitrypanosomaaliset aineet.
- Neuromuskulaariset salpaajat, narkoottiset kipulääkkeet ja erilaiset varjoaineet.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikka annostus on erilainen, kun Cepleneä käytetään yhdessä IL-2:n kanssa, lääkäreiden tulisi myös katsoa IL-2:n valmisteyhteenvedo ja huomata asianomaiset lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset.

H₂-reseptoriantagonisteja, joilla on samanlaiset imidatsolirakenteet kuin histamiinilla, esimerkiksi simetidiinia, systeemisiä steroideja ja klonidiinia, ei saa käyttää Ceplene-hoidon aikana (katso kohta 4.3).

Beetasalpaajien ja muiden verenpainetta alentavien aineiden käytössä tulisi noudattaa varovaisuutta Ceplene-hoidon aikana. Sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen annostelu, joilla on kardiotoksisuutta tai verenpainetta alentavia vaikutuksia, saattaa lisätä Ceplenen toksisuutta.

H₁-reseptoria salpaavia antihistamiineja tai sellaisia neurolepteja (psykoosilääkkeitä), joilla on H₁-reseptoria salpaavia ominaisuuksia, jotka saattavat pienentää Ceplenen tehoa, tulisi välttää.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä saattaa olla H₁- ja H₂-reseptoria salpaavia ominaisuuksia, ja niitä tulisi välttää.

Monoamiinioksidaasi-inhibiittorit, malarialääkkeet ja antitrypanosomaaliset vaikuttavat aineet saattavat muuttaa Ceplenen metaboliaa, ja niitä tulisi välttää (katso kohta 4.4).

On todettu, että neuromuskulaariset salpaajat, narkoottiset kipulääkkeet ja erilaiset varjoaineet voivat aiheuttaa endogeenisen histamiinin vapautumista; tästä syystä potilaista, joille suoritetaan diagnostisia tai kirurgisia toimenpiteitä, tulisi ennen toimenpidettä arvioida Ceplene-hoidon lisävaikutus (katso kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja seksuaalisesti aktiivisten miesten pitää käyttää Ceplene- ja IL-2 -hoidon aikana tehokkaita ehkäisy menetelmiä.

Raskaus

Ceplenen käytöstä raskauden aikana ei ole saatavissa kliinisiä tietoja. Eläinkokeet osoittivat reproduktiotoksisuutta mutta vain maternaalisesti myrkyllisinä annoksina, eivätkä ne osoittaneet suoria haitallisia vaikutuksia raskaudelle, alkion/sikiön kehitykselle, synnytykselle tai syntymän jälkeiselle kehitykselle (katso kohta 5.3). Ceplenea ei saa käyttää yhdessä IL-2:n kanssa raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö histamiini äidinmaitoon. Histamiinin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä, mutta kun rotille annettiin maternaalisesti toksisia annoksia, niiden jälkeläisissä näkyi lievä toksisuus imetyksen alkuvaiheessa (katso kohta 5.3). Ceplenea ei saa käyttää yhdessä IL-2:n kanssa imetyksen aikana.

Raskautta ja imetystä koskevien IL-2:n tietojen osalta viitataan IL-2:n valmisteyhteenvedoon.

Hedelmällisyys

Ceplenen vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavissa kliinisiä tietoja. Eläinkokeista ei käynyt ilmi haittavaikutuksia hedelmällisyyteen, paitsi kiinnittyneiden alkioiden ja elinkelpoisten sikiöiden lukumäärän pieni vähentyminen (katso kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ceplenessä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ceplenen annostus voi aiheuttaa hypotensiota, ja sen seurauksena voi olla huimaus, epävarma olo ja näön sumentuminen. Potilaiden ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita ainakaan yhteen tuntiin sen jälkeen, kun he ovat saaneet Ceplenea.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

AML:aa koskevissa tutkimuksissa melkein kaikilla potilailla raportoitiin haittavaikutusten ainakin mahdollisesti johtuvan IL-2- ja Ceplene-hoidosta.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita oli vähintään 30 %:lla IL-2:ta ja Ceplenea saavista potilaista, olivat (lueteltu alenevassa esiintymisjärjestyksessä): kasvojen ja kaulan punoitus, päänsärky, väsymysoireyhtymä, pistoskohdan granulooma, kuume ja pistoskohdan punavihottuma.

Haittavaikutustaulukko

Pienellä annoksella suoritetusta IL-2- ja Ceplene-hoidosta ainakin mahdollisesti johtuvat haittavaikutukset AML-tutkimuksissa (IL-2- ja Ceplene-hoitoa saaneiden ryhmän n=280) on lueteltu alla elinjärjestelmän, luokan ja yleisyyden mukaan. Jokaisessa yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokiksi on määritelty hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	ylempien hengitysteiden infektiot	hyvin yleinen
	keuhkokuume	yleinen
Veri ja imukudos	eosinofilia, trombosytopenia	hyvin yleinen
	leukopenia, neutropenia	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	anoreksia	yleinen
Psykkiset häiriöt	unettomuus	yleinen
Hermosto	päänsärky, huimaus, makuhäiriöt	hyvin yleinen
Sydän	sydämen tiheälyöntisyys	hyvin yleinen
	sydämentykytys	yleinen
Verisuonisto	kasvojen ja kaulan punoitus, hypotensio	hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yskä, hengenahdistus	hyvin yleinen
	nenän tukkoisuus	yleinen
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi, ruoansulatushäiriö, ripuli	hyvin yleinen
	oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen, gastriitti, vatsan turvotus	yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma	hyvin yleinen
	punavihottuma, lisääntynyt hikoilu, yöhikoilu, pruritus	yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	arthralgia, myalgia	hyvin yleinen
	jäsensärky, selkäsärky	yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan granulooma, väsymysoireyhtymä, kuume, pistoskohdan punavihottuma, kuumotus, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan pruritus, influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, pistoskohdan	hyvin yleinen

	inflammaatio, pistoskohdan kipu	
	pistoskohdan urtikaria, pistoskohdan mustelma, pistoskohdan ihottuma, pistoskohdan turvotus, heikkous, rintakipu	yleinen

Muita onkologian (edenneen kasvaimen) tutkimuksia

Ceplenea ja pieniä IL-2-annoksia on tutkittu muissa kliinisissä tutkimuksissa erilaisilla annoksilla (1 mg histamiinihydrokloridia kahdesti päivässä) ja erilaisilla pienten IL-2:n ja interferoni-alfan annostusmenetelyillä. Seuraavat haittavaikutukset, joita ei ole lueteltu edellä, voivat ainakin mahdollisesti johtua tutkittavasta lääkevalmisteesta:

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Veri ja imukudos	<u>anemia</u>	yleinen
Umpieritys	kilpirauhasen vajaatoiminta	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	alentunut ruokahalu	hyvin yleinen
	kuivuminen	yleinen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	hyvin yleinen
	masennus	yleinen
Hermosto	tuntoharha	yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	huimaus	yleinen
Verisuonisto	kuumat aallot	yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hengityksen vinkuminen	yleinen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, vatsan turpoaminen, suutulehdus	yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	kuiva iho	<u>hyvin yleinen</u>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	malaise, perifeerinen ödeema	hyvin yleinen
	pistoskohdan fibroosi, kipu	yleinen
Tutkimukset	painon lasku	<u>hyvin yleinen</u>

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ceplenen tai IL-2:n hyväksytyt suurempien annosten nopea infuusio tai infuusio verisuoneen saattaa lisätä Ceplenen haittavaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit; ATC-koodi: L03AX14.

Vaikutusmekanismi

Ceplene/IL-2 on immuunihoito, jonka tavoitteena on tuhota jäljellä olevat myeloidit leukemiasolut immuunivälitteisesti ja estää näin leukemian uusiutuminen. Ceplenen tehtävä on suojella lymfosyyttejä, erityisesti NK- ja T-soluja, jotka vastaavat jäljellä olevien leukemiasolujen immuunivälitteisestä tuhoutumisesta. IL-2:n tehtävä on edistää NK- ja T-solujen toimintaa aktivoimalla näiden solujen leukemiaa tuhoavia ominaisuuksia ja kasvattamalla näiden solujen populaatioita saamalla aikaan solusyklin lisääntymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Mekanismia, jolla Ceplene parantaa lymfosyyttien leukemiaa tuhoavaa toimintaa akuutissa myeloidissa leukemiassa, ei ole osoitettu täysin; sen arvioidaan tapahtuvan inhiboimalla reaktiivisia happilajeja (ROS tai ”hapettomia vapaita radikaaleja”), joita monosyytit/makrofagit ja granulositytit syntetisoivat. ROSien tiedetään rajoittavan lymfosyyttiaktivaattoreiden, kuten IL-2:n, leukemiaa tuhoavia vaikutuksia laukaisemalla NK- ja T-solujen dysfunktion ja tuhoutumisen. Ceplene inhiboi NAPDH-oksidaasia, joka aloittaa ROSien muodostumisen ja vapautumisen fagosyyteistä. Ceplene suojaa IL-2:n aktiivisia NK- ja T-soluja hapettomien vapaiden radikaalien aikaansaamalta inhibiitiolta ja solukuolemalta inhiboimalla oksidaasin toimintaa ja vähentämällä ROSien tuotantoa. Ceplenen ja IL-2:n samanaikaisen annostelun tavoite on tästä syystä optimoida NK- ja T-solujen leukemiaa tuhoavaa toimintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ceplenen käytöstä remission ylläpidossa aikuisilla AML-potilailla on suoritettu kaksi kliinistä tutkimusta. Tutkimus AML-1 oli alustava, ja siinä oli mukana 39 remissiovaiheessa olevaa AML-potilasta yhdessä IL-2:n kanssa annosteltavan Ceplenen annoksen ja käytettävyyden määrittämiseksi. Tämän pilottitutkimuksen tuloksia käytettiin monikansallisen vaiheen 3 tutkimuksen suunnittelussa ja toimeenpanossa. Vaiheen 3 sokkotutkimuksessa (0201) verrattiin Ceplene+IL-2-hoitoa saaneita hoitoa saamattoman 261 potilaan ryhmään ensimmäisessä remissiossa (CR1) ja toiseen ryhmään, jossa oli 59 potilasta sairauden uusimisen jälkeisessä seuraavassa remissiossa (CR>1). CR1-potilailla keskimääräinen leukemiaa vapaan elossa olon kesto pidentyi 291 päivästä (9,7 kuukautta) 450 päivään (15 kuukautta) Ceplene/IL-2-hoidon jälkeen verrattuna siihen, että ylläpitohoitoa ei ollut (ITT, p=0,01, n=261). Leukemiasta kolmen vuoden ajan vapaina olleiden CR1-potilaiden lukumäärä oli Ceplene+IL-2-hoidon jälkeen 40 prosenttia verrattuna 26 prosenttiin potilailla, jotka eivät saaneet tätä hoitoa (p=0,01).

Pediatriset potilaat

Ceplene on tarkoitettu aikuisten hoitoon. Tietoja farmakodynaamisista ominaisuuksista alle 18-vuotiailla lapsilla ei ole saatavilla.

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja päivittää tarvittaessa valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Histamiini absorboituu nopeasti ihonalaisessa injektiossa. Plasman maksimipitoisuus saavutetaan noin kymmenen minuuttia ihonalaisen infuusion päättymisestä. Histamiinipitoisuudet ja farmakokinetiikka vaihtelivat suuresti eri tutkimuksissa samoin kuin normaaleissa vapaaehtois- ja potilasryhmissä.

Jakautuminen

Potilailla oli suurempi vaihteluväli systeemissä altistuksessa kuin terveillä koehenkilöillä. Ceplenen systeeminen kokonaisaltistus oli suurempi potilailla kuin terveillä koehenkilöillä. Tämä ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä.

Ei tiedetä, läpäisekö histamiini istukan.

Biotransformaatio / eliminaatio

Histamiini eliminoituu munuaisten, maksan ja muiden kudosten aineenvaihdunnassa. Tärkeimmät histamiinin aineenvaihduntaan liittyvät entsyymit ovat HNMT (histamiini-N-methyyliitransferaasi) ja DAO (diaminioksidaasi). Aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa virtsaan. Potilailla keskimääräinen puoliintumisaika oli 0,75–1,5 tuntia.

Ikä tai paino ei vaikuta merkittävästi histamiinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Naisilla puhdistuma on melkein kaksi kertaa suurempi kuin miehillä, mikä johtaa huomattavasti pienempään systeemiseen altistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Histamiinin farmakokineettiset ominaisuudet terveillä vapaaehtoisilla, joilla munuaisten toiminta on normaali, ovat samanlaisia kuin vapaaehtoisilla, joilla on lievä, kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta. Koehenkilöillä, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta, systolinen ja diastolinen verenpaine laskivat plasman histamiinipitoisuuksilla, jotka eivät aiheuttaneet arvioitavissa olevaa verenpaineen alentumista muissa koehenkilöissä. Täten koehenkilöt, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta, saattavat olla herkempiä eksogeenisesti annostellun histamiinin verenpainetta alentaville vaikutuksille kuin henkilöt, joilla munuaisten toiminta on normaali, tai henkilöt, joilla munuaisten vajaatoiminta on lievä tai kohtalainen. Vaikka munuaisten vajaatoiminnan tasolla on vain vähäinen vaikutus histamiinin farmakokineettiseen dispoitioon, histamiinin annostelussa potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta, tulisi noudattaa varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Histamiinin farmakokinetiikan mittaamiseksi suoritettiin tutkimus normaaleilla vapaaehtoisilla, joita verrattiin potilaisiin, joilla on lievä, kohtalainen tai vakava maksan vajaatoiminta. Turvallisuusparametreissa tai farmakodynamiikassa ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja. Plasman histamiinipitoisuudet vaihtelivat suuresti ja olivat huomattavasti suurempia potilasryhmissä, joissa oli kohtalainen tai vakava maksan vajaatoiminta (mediaanit kymmenen ja viisi kertaa vastaavien normaalien vapaaehtoisten arvot). Potilailla, joilla on minkä tahansa tasoinen maksan vajaatoiminta, saattaa olla sydämen tiheälyöntisyyttä tai hypotensiota 30–60 minuutin ajan Ceplenen ja IL-2:n annostuksen jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Vaikutuksia on todettu konventionaalisissa tutkimuksissa vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys. Ceplenenellä ei ole suoritettu karsinogeenisuuden tutkimuksia.

Histamiinidihydrokloridi ei aiheuttanut sikiövaurioita rotille tai kaneille annoksina, jotka aiheuttavat monta sataa kertaa kliinistä altistusta suurempia systeemisiä altistuksia. Naarasrotilla, joille sitä

annosteltiin ennen parittelua ja siitä lähtien 7. tiineyspäivään saakka, todettiin kiinnittyneiden alkioiden ja elinkelpoisten sikiöiden lukumäärien pieni vähentyminen, mutta ilman annosvastetta ja historiallisten vertailutietojen rajoissa. Perinataalin ja postnataalin kehityksen tutkimuksessa suuret histamiinidihydrokloridiannokset aiheuttivat maternaalista toksisuutta, ja jälkeläisissä ilmeni toksisuutta imetyksen aikana (imetyspäivänä 21 oli vähemmän eläviä koiranpentuja kuin imetyspäivänä 4) mutta ei vieroittamisen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei tulisi sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, liuottimien tai infuusionesteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

2 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on bromobutylikuminen tulppa ja irti vedettävä alumiinisuljin ja joka sisältää 0,5 ml liuosta (0,70 ml mukaan lukien ylitäyttö).

Jokaisessa pahvipakkauksessa on 14 pulloa.

6.6 Erityiset hävittämistä koskevat varotoimet ja muut käsittelyohjeet

Ceplene

Injektiopullot sisältävät 0,70 ml liuosta (mukaan lukien ylitäyttö) 0,5 ml:n kerta-annoksen ottamisen helpottamiseksi.

Potilaille pitää toimittaa suojuksella varustettuja polypropeeniruiskuja ja opastaa ottamaan ruiskuun 0,5 ml liuosta.

Liuos tulisi tarkistaa silmämääräisesti ennen antamista vierashiukkasten ja värinmuutoksen varalta. Liuoksen tulee olla kirkas ja väritön.

Käyttämätön valmiste tai jättemateriaali tulisi hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Interleukiini-2 (IL-2; aldesleukiini)

Apteekki valmistaa aseptisissa olosuhteissa IL-2 -laimennoksen korkitettuun polypropyleeni-mikroiskuun, joka tulee säilyttää jääkaapissa 2°C – 8°C lämpötilassa.

Katso kaupallisesti saatavan IL-2:n valmisteyhteenvedosta ohjeet ensimmäiseen **laimennukseen** ja liuotetun IL-2:n (aldesleukiini) jatkolaimennukseen 200 µg/ml:ksi.

IL-2 (aldesleukiini) käyttöohjeet

IL-2 (aldesleukiini) tulee liuottaa ja pakata korkitettuihin polypropyleeni -mikroruiskuihin apteekissa aseptisesti annosteltuna kunkin potilaan painon mukaan (katso aldesleukiinin annostustaulukko alla). Suositeltu annos on 16 400 IU/kg (1µg/kg). Jopa kahden viikon lääkehoitoa vastaava määrä täytettyjä mikroruiskuja voidaan antaa potilaalle kotihoitoa varten. Potilasta tulee ohjeistaa, että ruiskut tulee säilyttää jääkaapissa 2°C – 8°C ennen annostelua.

Tutkimusten mukaan liuotettu aldesleukiini säilyy kemiallisesti stabiilina ja steriilinä jopa kolme viikkoa, kun se on saatettu käyttökuntoon (jaeltu korkitettuihin polypropyleeni-mikroruiskuihin) aseptisesti ja säilytetty jääkaapissa 2°C – 8°C lämpötilassa.

Huom. Aldesleukiinin käyttökuntoon saattaminen tulee tehdä kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Liuetun IL-2 (aldesleukiini) -annoksen jakaminen potilaalle

Laimennettu IL-2 (aldesleukiini) liuos vedetään aseptisesti steriiliin polypropyleeni-mikroruiskuun, joka korkitetaan. Annos on 1 µg/kg, pienin vakioannos on 0,25 ml (50 µg) ja suurin annos on 0,5 ml (100 µg). Potilaan painoon perustuvat annosten koot on esitetty taulukossa 3. Taulukossa esitetään myös annokset, jotka ovat 20 % pienempiä.

Taulukko 3: IL-2 (aldesleukiini) annostelu

Potilaan paino (kg)	Vakioannos (µg)	Injektion tilavuus* (ml)	Injektion tilavuus, kun annos on 20 % pienempi (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 - ≤60	60	0,30	0,25
>60 - ≤70	70	0,35	0,30
>70 - ≤80	80	0,40	0,30
>80 - ≤90	90	0,45	0,35
>90 - ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Injektion tilavuus on pyöristetty lähimpään 0,05 ml

** Injektion tilavuus, laskettuna 20 % pienemmälle annokselle, on pyöristetty, joten todellinen annoksen pienennys on 15 % -25 %

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/477/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07/10/2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/07/2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA
MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa vuosittain päivitykset valmisteen tehoa ja turvallisuutta koskevista mahdollisista uusista tiedoista potilailla, joilla on akuutti myeloidinen leukemia ensimmäisessä remissiossa ja joita hoidetaan samaan aikaan	Vuosittain, samanaikaisesti

interleukiini 2:lla (IL-2).

määräaikaiste
n
turvallisuuksa
tsausten
kanssa

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkinen ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
histamiinidihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,5 ml injektiopullo liuosta sisältää 0,5 mg histamiinidihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja natriumhydroksidi ja/tai kloorivetyhappo pH:n säätämiseen.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
14 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain ihonalaiseen käyttöön.
Injektoi hitaasti 5–15 minuutin kuluessa.
Tarkista jokainen injektiopullo silmämääräisesti ennen antamista vierashiukkasten ja värinmuutoksen varalta. Käytä vain kirkasta ja väritöntä liuosta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/477/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ceplene

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos
histamiinidihydrokloridi
Vain ihonalaiseen käyttöön

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injektioneste, liuos histamiinidihydrokloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Ceplene on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Ceplenea
3. Miten Ceplenea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ceplenen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ceplene on ja mihin sitä käytetään

Ceplene kuuluu lääker ryhmään, jota kutsutaan immunomodulatorisiksi lääkkeiksi. Nämä lääkkeet auttavat elimistön immuunijärjestelmää taistelemaan sairauksia, kuten syöpää, vastaan parantamalla immuunijärjestelmän roolia sairauden voittamisessa. Ceplenen vaikuttava aine on histamiinidihydrokloridi; se on samanlainen kuin elimistössä luontaisesti esiintyvä aine. Sitä käytetään yhdessä pienten interleukiini-2 (IL-2) -annosten kanssa, toisen lääkkeen, joka auttaa immuunijärjestelmää taistelemaan sairauksia, kuten syöpää, vastaan.

Ceplenea käytetään aikuisille potilaille yhdessä IL-2:n kanssa hoitamaan erityistä leukemiatyyppiä, akuuttia myeloidista leukemiaa (AML), joka on luuytimessä verta muodostavien solujen syöpä. Sitä käytetään ylläpitämään remissiota (ajanjakso, jonka aikana sairaus on vähemmän vakava tai ei havaittavissa). Ceplene ja IL-2 auttavat immuunijärjestelmääsi hyökkäämään mahdollisten jäljellä olevien syöpäsolujen kimppuun aikaisemman syöpähoidon jälkeen.

Hoitosi aikana käytät aina IL-2:ta JA Ceplenea. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Cepleneesta tai IL-2:sta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ceplenea

Älä käytä Ceplenea

- Jos olet allerginen (yliherkkä) histamiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- Jos sinulla on vakavia sydänongelmia.
- Jos käytät joitakin seuraavista lääkkeistä:
 - Steroideja kuten prednisonia ja deksametasonia. Niitä käytetään hidastamaan immuunijärjestelmän aktiivisuutta (immunosuppressantit) ja lievittämään inflammaatiota.
 - Klonidiinia, lääkettä, jota käytetään alentamaan korkeaa verenpainetta.
 - H₂-salpaajia kuten simetidiinia, ranitidiinia, famotidiinia tai nitsatidiinia, joita käytetään vatsahaavojen, ruoansulatushäiriöiden (dyspepsian) tai närästyksen hoitoon.
- Jos sinulle on suoritettu kantasolusiirto (erään tyyppinen luuydinsiirto) luovuttajalta.
- Jos olet raskaana.
- Jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Ceplenea.

Ceplenea ja IL-2:ta ei saa pistää samaan aikaan. IL-2 tulee pistää ensin. Ceplene tulee pistää 1–3 minuuttia myöhemmin.

Ceplene tulee pistää hitaasti juuri ihon alla olevaan kudoksettykseen (ihonalaisesti) noin 5–15 minuutin kuluessa. Nopea pistäminen saattaa aiheuttaa verenpaineesi laskua ja aiheuttaa heikkoutta tai jopa pyörtymisen.

Ceplene-hoitosi aloitetaan klinikalla lääkärin seurannassa. Sinua valvotaan, jotta voidaan tarkistaa, miten vastaat hoitoon. Lääkäri tarkistaa verenpaineesi, pulssisi ja keuhkojesi toiminnan. Hoidon aikana lääkäri tekee myös verikokeita.

Jos sinulla on ollut jokin seuraavista sairauksista, sinua valvotaan sairaalassa seuraavina hoitopäivinä tai hoitotaksoina:

- vuotava vatsahaava
- aivohalvaus
- verisuonten ahtautuminen (systeminen ääreisverenkierron sairaus)
- sydäntauti (jos sinulla on vakava sydänongelma, katso edellä oleva kohta ”älä käytä Ceplenea”)
- aikaisempi autoimmuunisairaus (sairaus, jossa immuunijärjestelmä hyökkää elimistön omia soluja tai kudoksia vastaan, kuten systeminen lupus, reumaattinen niveltulehdus, tulehduksellinen suolistosairaus tai psoriasis).

Jos käytät muita lääkkeitä, jotka on mainittu kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Ceplene” tai jos olet menossa leikkaukseen tai erityiseen injektioita vaativaan röntgentutkimukseen, kerro asiasta lääkärille.

Jos sinulla on tulehdus, lääkäri valvoo sinua tarkasti. Jos sinulla on ollut 14 vuorokauden kuluessa tämän hoidon aloittamisesta tulehdus, joka vaati sinua ottamaan tulehduslääkkeitä (antibiootteja, sieni- tai viruslääkkeitä), lääkäri valvoo sinua tarkasti.

Jos sinulla on munuaisongelmia, kerro asiasta lääkärille, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Seurauksena saattaa olla verenpaineen lasku.

Jos sinulla on maksaongelmia, kerro asiasta lääkärille, ennen kuin käytät tätä lääkettä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi.

Lapset ja nuoret

Ceplene ei suositella lapsille eikä nuorille, koska tämän lääkkeen käyttämisestä tässä ikäryhmässä ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Ceplene

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien itsehoitolääkkeet.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Ceplenen käyttämistä. Eräitä niistä ei saa käyttää Ceplene-hoidon aikana, tai ne saattavat tarvita erityisiä varotoimia:

- **Steroidit** kuten prednisoni ja deksametasoni. Niitä käytetään hidastamaan immuunijärjestelmän aktiivisuutta (immunosuppressantit) ja lievittämään inflammaatiota (katso edellä oleva kohta ”älä käytä Ceplenea”).
- **H₂-salpaajat** kuten simetidiini, ranitidiini, famotidiini tai nitsatidiini. Niitä käytetään vatsahaavojen, ruoansulatushäiriöiden (dyspepsian) tai närästyksen hoitoon (katso edellä oleva kohta ”älä käytä Ceplenea”).
- Allergian hoitoon käytettävät **antihistamiinit**.
- Eräät **psykoosilääkkeet** kuten klooripromatsiini, flupentiksoli, tioridatsiini, klotsapiini ja risperidoni. Niitä käytetään mielentilojen hoitoon.
- **Trisykliset masennuslääkkeet** kuten amitryptiliini, imipramiini, tai **monoamiinioksidaasi-inhibiittorit** kuten feneltsiini, isokarboksatsidi, tranyylysypromiini tai moklobemidi. Niitä käytetään masennuksen hoitoon.
- **Malarialääkkeet tai lääkkeet, joita käytetään unitautia aiheuttavien tulehdusten hoitoon.**
- **Beetasalpaajat** kuten propranololi, metoprololi, atenololi, joita käytetään angina pectorikseen ja sydämen rytmihäiriöihin.
- Mitkä tahansa **korkean verenpaineen hoitoon tarkoitetut lääkkeet**, esimerkiksi tiatsididiureetit (bendrofluatsidi), ACE-estäjät (kaptopriili), kalsiumantagonistit (nifedipiini) ja alfasalpaajat (pratsosiini).

Samoin jos olet menossa **leikkaukseen** tai erityiseen pistosta vaativaan **röntgentutkimukseen**, varmista ensin, että lääkäri tietää sinun saavan Ceplenea. Tietty leikkauksessa käytettävät lääkkeet (esimerkiksi neuromuskulaariset salpaajat ja narkootiset kipulääkkeet) tai tietyissä röntgentutkimuksissa käytettävät väriaineet saattavat aiheuttaa yhteisvaikutuksen tämän lääkkeen kanssa.

Raskaus ja imetys

Ceplenen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoja. Tästä syystä Ceplene- ja IL-2-hoitoa ei saa käyttää raskauden aikana.

Tätä hoitoa käyttävien sekä miesten että naisten pitää käyttää tehokasta ehkäisyä, koska on tärkeää, että nainen ei tule raskaaksi Ceplene- ja IL-2-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö Ceplene äidinmaitoon. Tästä syystä Ceplenea ja IL-2:ta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään koneita yhteen tuntiin sen jälkeen, kun olet saanut Ceplene-pistoksen, koska se saattaa laskea verenpainetta ja aiheuttaa huimausta, epävarmaa oloa ja näön sumentumista. Nämä voivat vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita.

3. Miten Ceplenea käytetään

Käytä Ceplenea aina juuri niin kuin lääkäri on määrännyt. Sinun tulee varmistaa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Tätä hoitoa saa määrätä ja seurata akuuttiin myeloidiin leukemiaan perehtynyt lääkäri.

Suositteltu annos

Koska käytät sekä IL-2:ta että Ceplenea yhdistelmähoitona, annetaan tiedot molempien annostuksesta:

Interleukiini -2 (IL-2)

IL-2 pistetään kahdesti päivässä ihonalaisena pistoksena (juuri ihon alla olevaan kudosterrokseen) 1–3 minuuttia ennen Ceplenen pistämistä. Jokainen annos on laskettu painosi perusteella. Lääkäri kertoo sinulle, kuinka paljon se on ja kuinka se pistetään.

Ceplene

Ceplenen tavanomainen annos on 0,5 ml liuosta kahdesti päivässä annettuna hitaana ihonalaisena pistoksena (juuri ihon alla olevaan kudosterrokseen).

Ceplene tulee pistää 1–3 minuuttia IL-2:n jälkeen.

Molempia lääkkeitä, IL-2 ja Ceplene, pistetään kahdesti päivässä, annostusten väliajan tulee olla vähintään kuusi tuntia.

Hoitoperiodit ja hoitotauot

IL-2- ja Ceplene-hoito kestää 81 viikkoa, ja se on jaksollista.

- Ensimmäiset 18 viikkoa: käytät IL-2:ta ja Ceplenea päivittäin kolmen viikon ajan, sen jälkeen on kolmen viikon tauko (ei hoitoa).
- Seuraavat 63 viikkoa: käytät IL-2:ta ja Ceplenea päivittäin kolmen viikon ajan, sen jälkeen on kuuden viikon tauko (ei hoitoa).

Ceplenen pistäminen itse

Lääkäri saattaa päättää, että voit itse pistää IL-2- ja Ceplene-annokset. Lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää sinulle, kuinka pistät itse. Älä yritä pistää itse, ellet ole saanut opetusta pätevältä henkilöltä.

On suositeltavaa, että pistäessäsi tätä lääkettä sinulla on aina mukana joku, kuten aikuinen perheenjäsen, ystävä tai muu huolenpitäjä, joka voi auttaa sinua, jos tunnet olosi epävarmaksi tai heikoksi.

Lisätietoja siitä, kuinka injektoid tätä lääkettä itse, on tämän pakkausselosteen lopussa olevassa kohdassa ”OHJEET CEPLENEN PISTÄMISESTÄ ITSE”.

Lääkäri saattaa neuvoa sinulle, että on sopivaa käyttää ruiskupumppua Ceplene-pistoksen säätämiseen. Jos käytät ruiskupumppua, sinun tulee perehtyä pumpun valmistajan toimittamiin ohjeisiin ja saada opastusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Jos käytät enemmän Ceplenea kuin sinun pitäisi

Sinun tulee käyttää tätä lääkettä juuri siten, kuin se on määrätty sinulle. Jos pistit vahingossa enemmän kuin sinulle määrättiin, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Ceplenea

Älä käytä lisäannoksia korvataksesi unohdetut annokset. Jatka hoitoa reseptin mukaisesti. Jos olet jättänyt väliin yhden annoksen päivässä, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos lopetat Ceplenen käytön

Jos haluat lopettaa Ceplenen käytön, keskustele asiasta etukäteen lääkärin kanssa. Kerro välittömästi lääkärille, jos olet omalla päätökselläsi lopettanut Ceplenen käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Havaitut haittavaikutukset, kun Ceplenea on käytetty tässä pakkausselosteessa kuvatulla tavalla:

Hypotensiota (matala verenpaine) voi ilmetä hyvin yleisesti ja se voi aiheuttaa epävarmaa oloa ja pyörtymisen. Jos huomaat voimakkaan verenpaineen laskun Ceplenen käytön jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai viimeistään ennen seuraavan Ceplene -pistoksen ottamista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- Ylempien hengitysteiden tulehdukset
- Tiettytyyppisten valkosolujen määrän lisääntyminen veressä (eosinofilia) ja verihiutaleiden määrän väheneminen veressä (trombosytopenia)
- Päänsärky ja huimaus
- Muuttunut makuaisti (makuhäiriöt)
- Nopea sydämen lyönti (sydämen tiheälyöntisyys)
- Kasvojen ja kaulan punoitus
- Yskä, hengitysvaikeudet (hengenahdistus)
- Pahoinvointi, ruoansulatushäiriö (dyspepsia) ja ripuli
- Ihottuma
- Nivel- ja lihassärky (arthralgia ja myalgia)
- Tulehtunut iho, jossa on pieniä kyhmyjä pistoskohdassa, väsymysoireyhtymä, kuume (pyreksia), pistoskohdan punoitus, kuumotus, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan kutina, flunssan kaltaiset oireet, vapina (vilunväristykset), pistoskohdan inflammaatio ja kipu.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Valkosolujen väheneminen veressä (leukopenia)
- Tiettyjen valkosolujen väheneminen veressä (neutropenia)
- Keuhkokuume
- Ruokahalun menetys (anoreksia)
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Sydämenlyönnin tuntuminen (sydämentykytys)
- Nenän tukkoisuus
- Oksentelu, ylävatsakipu ja suun kuivuminen
- Mahatulehdus (gastriitti)
- Mahan turvotus

- Ihon epänormaali punoitus (punavihottuma), lisääntynyt hikoilu (liikahikoilu), yöhikoilu ja kutina (pruritus)
- Jäsensärky, selkäsärky
- Nokkosihottuma, mustelmat, pistoskohdan ihottuma ja turvotus, heikkous (voimattomuus) ja rintakipu

Lisäksi havaitut haittavaikutukset, kun Ceplenea käytettiin muuntotyypisissä hoidoissa

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- Kuiva iho
- Ahdistuneisuus
- Yleinen epämukavuuden tai levottomuuden tunne
- Nesteen kertyminen kehoon, erityisesti sääriin (turvotus)
- Painon aleneminen

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Pyörimiseen liittyvä aistimus (vertigo)
- Kehosi ei valmista riittävästi tyroksiinia, hormoniksi kutsuttavaa elimistön kemikaalia (hypotyroidismi)
- Punaisten verisolujen määrän alentuminen (anemia)
- Kehon kuivuminen (dehydraatio)
- Masennus
- Ihon kihelmöinti, pistely tai puutuneisuus (tuntoharha)
- Kuumat aallot
- Hengityksen vinkuminen
- Ummetus, turvonnut vatsa, tulehtunut suu
- Kipu pistoskohdassa ja ylimääräisen kudoksen muodostuminen iholle pistoskohdan ympärille

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ceplenen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Ceplenea kartonkipakkauksessa ja pullon myyntipäällysmarkkinassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa jäätyä.

Liuos tulisi tarkistaa silmämääräisesti ennen antamista vierashiukkasten ja värinmuutoksen varalta. Liuoksen tulee olla kirkas ja väritön.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ceplene sisältää

- Vaikuttava aine on histamiinidihydrokloridi. Yksi injektiopullo sisältää 0,5 mg histamiinidihydrokloridia 0,5 ml:n liuoksena.
- Muut aineet ovat injektionesteisiin käytettävä vesi ja natriumkloridi, ja se saattaa sisältää myös natriumhydroksidia ja/tai kloorivetyhappoa pH:n säätämiseen.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ceplene on kirkas, väritön neste. Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa, jossa on harmaa kumitulppa ja sininen kuorittava irti napsautettava alumiininen turvasuljin.

Ceplenen pakkauskoko on 14 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

OHJEET CEPLENEN PISTÄMISESTÄ ITSE

Tämä kohta sisältää tietoja siitä, miten annat itsellesi Ceplene-pistoksen.

Yleiset tiedot Ceplenen ja IL-2:n annostuksesta ja käytöstä on kohdassa 3, ”Miten Ceplenea käytetään”.

Lue seuraavat ohjeet huolellisesti. On tärkeää, että et yritä antaa pistosta itse, ellet ole saanut erityisopetusta lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Ellet ole varma, kuinka pitää toimia pistäessäsi itse tai jos sinulla on jotakin kysyttävää, pyydä apua lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Jos tunnet heikkoutta tai huimausta pistoksen aikana tai sen jälkeen, kerro lääkärille, ennen kuin pistät seuraavan annoksen. Lääkäri saattaa lisätä pistosaikaa tai muuttaa annosta.

Sinun on pistettävä Cepleneä ja IL-2:ta kahdesti päivässä ihonalaisena pistoksena (juuri ihon alla olevaan kudosterrokseen) lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Pistä aina IL-2 ensin. Ceplene tulee pistää **1–3 minuuttia myöhemmin**.

Cepleneä ei saa sekoittaa mihinkään muihin valmisteisiin eikä laimentaa.

Lääkäri selittää sinulle, miten IL-2 valmistellaan ja pistetään.

On suositeltavaa, että **pistäessäsi Cepleneä sinulla on aina mukanas joku**, kuten aikuinen perheenjäsen, ystävä tai muu huolenpitäjä, joka auttaa sinua, jos tunnet olosi epävarmaksi tai heikoksi.

CEPLENE-PISTOKSEN ANTAMINEN

Ceplene-annoksen valmistamiseen tarvittavat seuraavat:

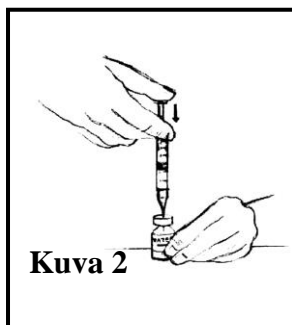
- yksi pullo Ceplene-liuosta (0,5 ml)
- yksi steriili asteikollinen ruisku ja neula
- yksi alkoholilla kostutettu pyyhe

Menettely

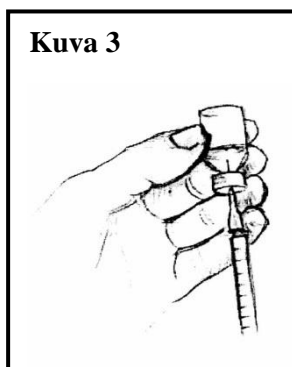
- 1 Ota kartonkipakkauksesta yksi pullo. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) pullon myyntipäällysmarkinnasta.
- 2 Älä käytä, jos kuluva päivä on myöhempi kuin osoitetun kuukauden viimeinen päivä.
- 3 Pese kätesi huolellisesti saippualla ja vedellä.
- 4 Tarkista kahteen kertaan pullon myyntipäällysmarkintä varmistaaksesi, että käytät oikeaa lääkettä. Liuoksen tulee olla kirkas ja väritön. Ellei näin ole, käytä toista pulloa ja ilmoita asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- 5 Poista pullon muovikorkki, jolloin tulppa ja sen keskellä oleva kumiympyrä tulevat näkyviin.
- 6 Pyyhi tulpan kumiosa alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Älä koske tulppaan käsin.
- 7 Ota esille steriili ruisku. Huomaa siinä olevat numeroidut merkit. Jokainen merkki (0,1, 0,2, 0,3 jne.) tarkoittaa yhtä millilitran kymmenesosaa (0,1 ml). Kun neulansuojus on paikallaan, vedä mäntä takaisin ja vedä ruiskuun lääkärin määräämä ilmamäärä (millilitrojen lukumäärä). **Katso kuva 1.**



8. Vedä neulansuojus suoraan irti. Pidä pullo pystyssä tasaisella alustalla ja työnnä neula suoraan kumitulpan läpi pulloon.
9. Työnnä ruiskun mäntä alas pistääksesi pulloon ilmaa. **Katso kuva 2.**



10. Pidä kiinni sekä pullosta että ruiskusta ja käännä pullo ylösalaisin. Säädä ruiskua niin, että neulan kärki on vähän kumitulpan yläpuolella mutta kuitenkin yhä liuoksen sisällä. **Katso kuva 3.**



11. Vedä mäntä hitaasti takaisin, jolloin liuosta tulee ruiskuun, ja täytä se lääkärin määräämälle tasolle (millilitrojen lukumäärään). Jos ruiskuun tulee kuplia, työnnä liuos hitaasti takaisin pulloon ja vedä liuos takaisin.
12. Ota neula pullosta. Älä laita ruiskua pois äläkä anna neulan koskettaa mihinkään.
13. Aseta neulansuojus neulaan. Aseta ruisku puhtaalle, tasaiselle pinnalle.
14. Pullossa saattaa olla jäljellä pieni määrä liuosta. Pullo palautetaan apteekkiin hävitettäväksi.
HUOMAA: Ceplene injektio­pullo sisältää ylimäärää, joka helpottaa 0,5ml:n yksittäisannoksen ottamista.
15. Tarkista kahteen kertaan ruisku ja varmista, että olet vetänyt siihen oikean määrän.
16. Ota ruisku ja noudata alla olevia ohjeita ”PISTÄMISTÄ KOSKEVAT OHJEET”.

PISTÄMISTÄ KOSKEVAT OHJEET

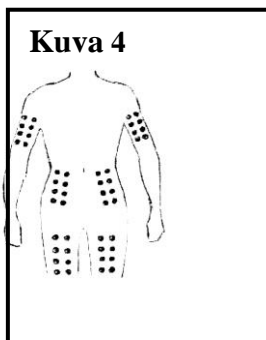
Tavallisesti sinun tulee pistää kaksi 0,5 ml:n annosta päivässä, ellei lääkäri ole määrännyt sinulle pienempää annosta.

Pistosta varten tarvitset:

- Yksi esivalmisteltu ruisku IL-2-pistosta varten (viitataan IL-2:n pakkausselosteeseen ja lääkärin annosteluohjeeseen).
- Yksi esivalmisteltu Ceplenea sisältävä ruisku.
- Alkoholilla kostutettuja pyyhkeitä.
- Ajastin: kello tai sekuntikello.
- Lävistyksen kestävä säiliö, niin että voit hävittää ruiskut turvallisesti.

Menettely

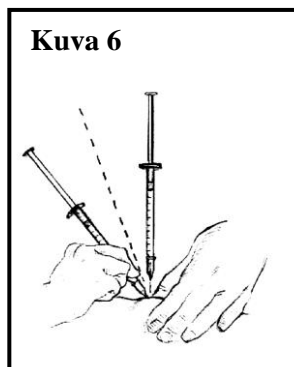
1. Hae mukava, hyvin valaistu paikka, jossa voit istua ja jossa voit maata pitkälläsi. Aseta esivalmistellut IL-2:ta ja Ceplenea sisältävät ruiskut ja avattu alkoholilla kostutettu pyyhe paikkaan, johon yletät hyvin. Turvallisuutesi takia on hyvin tärkeää, että istut niin, että voit nojata taaksepäin tai maata pitkälläsi, kun annat pistokset.
2. Pistä IL-2 niin kuin sinua on opastettu.
3. Odota 1–3 minuuttia.
4. Päätä, mihin pistät Ceplenen. Voit valita sisä- tai ulkoreidet, käsivarret tai vatsan. **Ceplenea ja IL-2:ta ei saa pistää samalle alueelle.** Jos esimerkiksi pistät IL-2:n vasempaan käsivarteen, voisit pistää Ceplenea vasempaan tai oikeaan reiteen, vatsaan tai oikeaan käsivarteen. Vaihda aina kohtaa, johon pistät. Mahdolliset pistoskohdat on esitetty **kuvassa 4.**



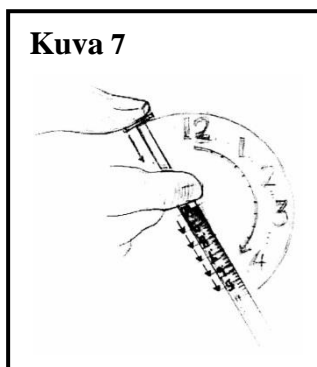
5. Varmista, että valitsemasi ihoalue on paljaana. Puhdista se alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Anna alueen kuivua 10 sekunnin ajan.
6. Nipistä puhdistettu ihon kohta peukalosi ja etusormesi väliin puristamatta sitä. **Katso kuva 5.**



7. Pidä neulaa joko pystysuorassa (90 astetta) tai 45 asteen kulmassa ihoon nähden ja työnnä se ihon alle niin pitkälle, kuin se menee yhdellä nopealla liikkeellä. Neula tulee työntää ihon alle mutta ei ihon alla oleviin verisuoniin. **Katso kuva 6.**



8. Vedä mäntä kevyesti takaisin. **Jos verta tulee näkyviin, älä pistä Ceplenea, koska neula on tunkeutunut verisuoneen.** Poista ruisku ja hävitä se ohjeiden mukaisesti. Ota uudet tarvikkeet ja aloita menettely uudelleen, vaikka IL-2-pistoksen jälkeen olisikin kulunut kolme minuuttia.
9. Huomaa jokaisessa ruiskussa olevat numeroidut merkit. Jokainen merkki (0,1, 0,2, 0,3 jne.) tarkoittaa yhtä millilitran kymmenesosaa (0,1 ml).
10. Paina ruiskun mäntä alas ja pistä kymmenesosamillilitra (0,1 ml) minuutissa tai hitaammin, jos lääkäri on määrännyt niin. **Katso kuva 7.**



11. **Älä koskaan pistä Ceplenea nopeammin tai kaikkea kerralla.**
12. Kun ruisku on tyhjä, poista neula ihostasi.
13. Paina pistoskohtaa kevyesti sitä hieromatta alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä.
14. **Pysy istumassa tai makuulla 20 minuutin ajan Ceplene-pistoksen jälkeen.**
15. Laita ruisku lävistyksen kestävään säiliöön ja hävitä se ohjeiden mukaisesti.