

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s 0,5 ml otopine sadrži 0,5 mg histamindiklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna vodena otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ceplene je kao terapija održavanja indiciran u odraslih bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) u prvoj remisiji, istodobno liječenih interleukinom-2 (IL-2). Djelotvornost Ceplenea nije u potpunosti dokazana u bolesnika starijih od 60 godina.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Ceplene je kao terapiju održavanja potrebno primijeniti nakon završetka konsolidacijske terapije u bolesnika istodobno liječenih s IL-2, pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju akutne mijeloične leukemije.

#### Doziranje

Za upute o doziranju Ceplenea u kombinaciji s IL-2, vidjeti niže navedeno doziranje.

#### Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 se primjenjuje dvaput dnevno kao supkutana injekcija 1 do 3 minute prije primjene Ceplenea; svaka doza IL-2 je 16 400 IU/kg (1 µg/kg).

Interleukin-2 (IL-2) je komercijalno dostupan kao rekombinantni IL-2, aldesleukin. U dijelu 6.6 navedene su upute o izdavanju i uvjetima čuvanja specifične za aldesleukin.

#### Ceplene

0,5 ml otopine dovoljno je za jednu dozu (vidjeti dio 6.6).

Ceplene se primjenjuje 1 do 3 minute nakon svake injekcije IL-2. Svaka doza od 0,5 ml Ceplenea injicira se polagano, kroz 5-15 minuta.

### *Ciklusi liječenja*

Ceplene i IL-2 primjenjuju se kroz 10 ciklusa liječenja: svaki ciklus sastoji se od razdoblja liječenja od 21 dana (3 tjedna) nakon čega slijedi trotjedno ili šesterotjedno razdoblje bez liječenja.

Kod 1. do 3. ciklusa, svaki se ciklus sastoji od 3 tjedna liječenja, nakon čega slijedi 3-tjedno razdoblje bez liječenja. Kod 4. do 10. ciklusa, svaki se ciklus sastoji od 3 tjedna liječenja, nakon čega slijedi 6-tjedno razdoblje bez liječenja.

Preporučeni režim doziranja nalazi se u tablicama 1 i 2.

**Tablica 1:** Za 1. do 3. ciklus liječenja s Ceplenom i IL-2

| Broj tjedna (tjedni)*                  |  |  | Liječenje*  |
|--|--|--|---|
| Ciklus 1.                              | Ciklus 2.                              | Ciklus 3.                                |   |
| <b>1. do 3. tjeđan</b><br>(1.-21. dan) | <b>7. do 9. tjeđan</b><br>(1.-21. dan) | <b>13. do 15. tjeđan</b><br>(1.-21. dan) | IL-2 16 400 IU/kg nakon čega slijedi primjena 0,5 ml Ceplenea. Dvaput dnevno. |
| <b>4. do 6. tjeđan</b>                 | <b>10. do 12. tjeđan</b>               | <b>16. do 18. tjeđan</b>                 | Bez liječenja (3 tjeđna)  |

\*za odredbe o modifikaciji doze i raspoređu doziranja vidjeti modifikaciju doze.

**Tablica 2:** Za 4. do 10. ciklus liječenja s Cepleneom i IL-2, isto kao i u gore navedenoj Tablici 1, s izuzetkom broja ciklusa i trajanja razdoblja odmora

| Broj tjeđna (tjeđni)*    |                          |                          |                          |                          |                          |                          | Liječenje*  |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| Ciklusi                  |                          |                          |                          |                          |                          |                          |   |
| 4.                       | 5.                       | 6.                       | 7.                       | 8.                       | 9.                       | 10.                      |   |
| <b>19. do 21. tjeđan</b> | <b>28. do 30. tjeđan</b> | <b>37. do 39. tjeđan</b> | <b>46. do 48. tjeđan</b> | <b>55. do 57. tjeđan</b> | <b>64. do 66. tjeđan</b> | <b>73. do 75. tjeđan</b> | IL-2 16 400 IU/kg nakon čega slijedi primjena 0,5 ml Ceplenea. Dvaput dnevno. |
| <b>22. do 27. tjeđan</b> | <b>31. do 36. tjeđan</b> | <b>40. do 45. tjeđan</b> | <b>49. do 54. tjeđan</b> | <b>58. do 63. tjeđan</b> | <b>67. do 72. tjeđan</b> | <b>76. do 81. tjeđan</b> | Bez liječenja (6 tjeđana)   |

\*za odredbe o modifikaciji doze i raspoređu doziranja vidjeti modifikaciju doze.

### Modifikacija doze

Bolesnike je potrebno pratiti zbog očekivanih simptomatskih nuspojava i laboratorijske promjene vezane uz ovo liječenje. Doze Ceplenea i IL-2 po potrebi se moraju modifizirati, ovisno o podnošljivosti liječenja u svakog bolesnika. Preporučuje se da se modifikacija doza izvrši pri ranom liječenju. Smanjenje doze može biti privremeno ili trajno.

Ako dođe do toksičnosti povezane s Cepleneom (poput hipotenzije, glavobolje), vrijeme injiciranja može se povećati s 5 minuta na maksimalno trajanje do 15 minuta.

#### *Za bolesnike sa stupnjem toksičnosti 1*

Nema preporuka o izmjeni doze, uz izuzetak stupnja 1 neurološke toksičnosti i stupnja 1 generaliziranog toksičnog dermatitisa. Za preporuke doza za ove događaje toksičnosti stupnja 1 pogledajte odgovarajuće, niže navedene dijelove:

#### *Za bolesnike sa stupnjem neurološke toksičnosti od 1-4*

- za stupnjeve toksičnosti 1 do 3, liječenje se mora prekinuti dok se ne postigne stupanj toksičnosti 0. Liječenje je zatim potrebno nastaviti uz 20% smanjenje doze Ceplenea i IL-2.
- za toksičnost stupnja 4, potrebno je razmotriti prekid liječenja.

#### *Za bolesnike sa stupnjevima 1-4 generaliziranog toksičnog dermatitisa*

- za toksičnost stupnja 1, liječenje se mora odgoditi za 48 sati ili dok se simptomi ne povuku. Liječenje je zatim potrebno nastaviti uz punu dozu Ceplenea, no uz smanjenje doze IL-2 za 20%.
- za toksičnost stupnja 2, doza IL-2 mora se smanjiti za 50% i povećati na punu dozu samo ako se simptomi ne vrate. Doze Ceplenea i IL-2 moraju se davati u razmaku od 60 minuta, što je potrebno održavati tijekom liječenja.
- za toksičnost stupnja 3 i 4, liječenje se mora prekinuti i ne smije se nastaviti dok se simptomi ne povuku. Liječenje se smije nastaviti tek nakon razmatranja rizika i koristi za bolesnika.

#### *Za bolesnike sa stupnjem toksičnosti 2 (uključujući funkciju srca, bubrega, jetre)*

- liječenje se mora prekinuti do povrata na stupanj 1
- vrijeme injiciranja doze Ceplenea mora se produljiti na maksimalno 15 minuta.
- za kardijalnu, hepatičnu i renalnu toksičnost, doza Ceplenea i IL-2 mora se smanjiti za 20%.

#### *Za bolesnike sa stupnjem toksičnosti 3 i 4 (uključujući hipotenziju, aritmiju)*

- liječenje se mora prekinuti dok se toksičnost ne povuče. Za povlačenje toksičnosti stupnja 3 i 4, može se razmotriti maksimalna odgoda jednog ciklusa liječenja.

#### *Kod ustrajne hipotenzije, glavobolje, aritmije, kardijalne, hepatične i renalne toksičnosti*

- vrijeme injiciranja doze Ceplenea mora se produljiti na maksimalno 15 minuta.
- količinu doze Ceplenea i IL-2 potrebno je smanjiti za 20%.

#### *Vrućica*

- primjena IL-2 može se prekinuti na 24 sata, a zatim ponovno početi smanjenjem razine doze od 20%.

#### *Abnormalan broj bijelih krvnih stanica*

- doza IL-2 može se smanjiti za 20% za preostalo trajanje tjeka liječenja, a ako se tijekom sljedećeg ciklusa liječenja opet pojavi abnormalan broj bijelih krvnih stanica, preporučuje se trajno smanjenje IL-2.

#### *Lokalizirani toksični dermatitis*

- liječenje se mora prekinuti dok se simptomi ne povuku. Liječenje se može nastaviti primjenom pune doze Ceplenea i 50% doze IL-2.

#### *Posebne populacije*

##### *Stariji bolesnici*

Djelotvornost Ceplenea nije u potpunosti dokazana u bolesnika starijih od 60 godina.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti osjetljiviji na Cepleneov učinak snižavanja krvnog tlaka. Iako stupanj oštećenja funkcije bubrega nema dokazani učinak na farmakokinetiku Ceplenea, nalaže se oprez kada se Ceplene primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega obično nije potrebno smanjiti dozu Ceplenea.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Ceplene se u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2) mora oprezno primjenjivati. Razine Ceplenea u plazmi više su u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te su, za razliku od bolesnika s normalnom ili blago oštećenom funkcijom jetre, ove skupine bolesnika sklonije tahikardiji i nižem krvnom tlaku nakon primjene doze Ceplenea. Razine lijeka u plazmi nisu pretkazivale nuspojave, a nuspojave nisu bile uzajamno povezane s izlaganjem

lijeku. U bolesnika s oštećenjem jetre obično nije potrebno smanjiti dozu Ceplenea, no potreban je oprez.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Ceplenea u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Ceplene se primjenjuje samo supkutano.

Jednu do 3 minute nakon dovršetka supkutane primjene IL-2, Ceplene se mora primijeniti polaganim supkutanim injiciranjem brzinom koja ne smije prelaziti 0,1 ml (0,1 mg histamindiklorida) po minuti. Uobičajeno vrijeme za primjenu doze 0,5 ml Ceplenea je 5 minuta. Kako bi se smanjile moguće nuspojave, vrijeme primjene može se produljiti na maksimalno 15 minuta, vidjeti dolje. Ceplene se može primjenjivati pomoću pumpe za štrcaljku za ambulantnu infuziju ili pomoću štrcaljke s programatorom vremena, rukom kontroliranim supkutanim injiciranjem.

Prva doza Ceplenea i IL-2 na 1. dan pokretanja prvog ciklusa liječenja mora se primijeniti u klinici, pod izravnim nadzorom liječnika. Praćenje bolesnika 1. dan mora obuhvaćati vitalne znakove uključujući puls, krvni tlak i frekvenciju disanja. Ako bolesnik ima znatno promijenjene vitalne znakove, liječnik mora procijeniti status bolesnika i nastaviti pratiti vitalne znakove; ovi bolesnici moraju se pratiti tijekom sljedećih liječenja.

Bolesnici koji su pokazali dobro razumijevanje nužnih mjera opreza i koji su pokazali odgovarajuće vještine injiciranja, sljedeće injekcije Ceplenea mogu primjenjivati sami, kod kuće. Injiciranje se, po mogućnosti, mora izvršiti u nadziranom okruženju, u prisutnosti odraslog člana obitelji, prijatelja ili zdravstvenog djelatnika koji su sposobni reagirati na odgovarajući način u slučaju pojavljivanja znakova ili simptoma hipotenzije.

Preferirana mjesta injiciranja su bedra i abdomen. Ceplene se ne smije injicirati u istu anatomsku regiju kao i IL-2.

Razmak između doziranja IL-2 i Ceplenea dvaput dnevno mora biti najmanje 6 sati. Bolesnici moraju mirovati najmanje 20 minuta nakon injiciranja Ceplenea.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju interleukina-2 (aldesleukina) prije primjene vidjeti komercijalno dostupan sažetak opisa svojstava lijeka za IL-2.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici sa znatno narušenom funkcijom srca, npr. NYHA klasa III/IV.
- Bolesnici koji primaju sistemsku terapiju steroidima, klonidin i blokatore H<sub>2</sub>.
- Bolesnici kojima su presađene alogene matične stanice.
- Tijekom trudnoće.
- Tijekom dojenja.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ceplene se mora primjenjivati 1 do 3 minute nakon primjene IL-2, a ne istodobno. Brzo supkutano injiciranje ili injiciranje u krvožilni prostor može rezultirati teškom hipotenzijom, tahikardijom ili sinkopom.

Liječenje Cepleneom u kombinaciji s IL-2 u bolesnika sa slabo kompenziranom funkcijom srca mora se primjenjivati s oprezom. U bolesnika s bolešću srca potrebno je ehokardiografijom ili nuklearno medicinskim stres testom procijeniti ejekcijsku frakciju ventrikula i funkciju stijenke, a zatim liječenje nastaviti s oprezom.

Bolesnike je tijekom liječenja potrebno pratiti zbog mogućih kliničkih komplikacija uzrokovanih hipotenzijom ili hipovolemijom. Na 1. dan pokretanja ciklusa liječenja, Ceplene se mora primjenjivati u klinici, pod nadzorom liječnika. Praćenje bolesnika 1. dan mora obuhvaćati vitalne znakove uključujući puls, krvni tlak i frekvenciju disanja.

Potrebno je nadzirati bolesnika tijekom sljedećih dana ili ciklusa liječenja dok god on i dalje ima znatno promijenjene vitalne znakove tijekom primjene Ceplenea. Ako se tijekom sljedećih ciklusa liječenja uoče znatna hipotenzija ili povezani simptomi mora se smanjiti doza te se po potrebi ona mora primijenjivati u bolnici dok odgovor na liječenje ne omogući primjenu kod kuće.

Oprez je potreban u bolesnika koji imaju bilo što od sljedećeg: simptomatsku bolest perifernih arterija, koji su imali ili imaju peptički ulkus ili ulkus na jednjaku uz anamnezu krvarenja, klinički značajnu bolest bubrega i moždani udar unutar 12 mjeseci. Kada je prikladno, mora se razmotriti istodobno liječenje inhibitorom protonske pumpe.

Bolesnike s klinički značajnom infekcijom koja zahtijeva primjenu antibiotika, antimikotika ili antivirusa ili koji su unutar 14 dana od početka liječenja dovršili antiinfektivnu terapiju, mora se oprezno liječiti, osim ako su se antibiotici i antivirusi primjenjivali u profilaktične svrhe.

Bolesnike s prethodnom anamnezom autoimune bolesti (uključujući sistemski lupus, upalnu bolest crijeva, psorijazu i reumatoidni artritis) potrebno je oprezno liječiti. Preporučuje se pratiti rezultate laboratorijskih pretraga, uključujući standardne hematološke pretrage i biokemijske pretrage krvi.

Bolesnike koji primaju sljedeće lijekove mora se oprezno liječiti (vidjeti dio 4.5):

- beta-blokatore ili druge antihipertenzive
- blokatore H<sub>1</sub> i neuroleptike (antipsihotike) sa svojstvima blokiranja H<sub>1</sub> receptora
- tricikličke antidepresive koji mogu imati svojstva blokiranja H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> receptora
- inhibitore monoaminooksidaze te tvari protiv malarije i protiv tripanosoma
- neuromuskularne blokatore, narkotičke analgetike i razna kontrastna sredstva.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Iako se doziranje razlikuje, kada se Ceplene primjenjuje u kombinaciji s IL-2, liječnici moraju pogledati i sažetak opisa svojstava lijeka za IL-2 te paziti i na interakcije tog lijeka.

Antagonisti H<sub>2</sub> receptora s imidazolskim strukturama sličnim histaminu, npr. cimetidin, sistemski steroidi i klonidin, ne smiju se primjenjivati tijekom liječenja Cepleneom (vidjeti dio 4.3).

Beta-blokatori i drugi antihipertenzivi tijekom liječenja Cepleneom moraju se primjenjivati s oprezom. Istodobna primjena kardiotoksičnih lijekova ili lijekova s učinkom snižavanja krvnog tlaka mogu povećati toksičnost Ceplenea.

Moraju se izbjegavati antihistaminici koji blokiraju H<sub>1</sub> receptor ili neuroleptici (antipsihotici) koji imaju svojstvo blokiranja H<sub>1</sub> receptora što može smanjiti djelotvornost Ceplenea.

Triciklički antidepresivi mogu imati svojstvo blokiranja H<sub>1</sub> i H<sub>2</sub> receptora te ih se mora izbjegavati.

Inhibitori monoaminooksidaze, djelatne tvari protiv malarije i protiv tripanosoma mogu izmijeniti metabolizam Ceplenea te ih se mora izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Zapaženo je da neuromuskularni blokatori, narkotički analgetici i razna kontrastna sredstva mogu izazvati otpuštanje endogenog histamina; stoga se u bolesnika koji se podvrgavaju dijagnostičkim ili operativnim zahvatima prije postupka mora razmotriti aditivni učinak liječenja Cepleneom (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi i seksualno aktivni muškarci tijekom liječenja Cepleneom i IL-2 moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije.

##### Trudnoća

Za Ceplene nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, no samo pri dozama toksičnim za majku te nisu ukazivala na izravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Tijekom trudnoće, Ceplene se ne smije primjenjivati u kombinaciji s IL-2.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se histamin u majčino mlijeko kod ljudi. Na životinjama nije ispitano izlučivanje histamina u mlijeko, no pri dozama toksičnim za majku u štakora, potomci su pokazali blagu toksičnost u početku dojenja (vidjeti dio 5.3). Tijekom dojenja, Ceplene se ne smije primjenjivati u kombinaciji s IL-2.

Za informacije o primjeni IL-2 tijekom trudnoće i dojenja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za IL-2.

##### Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učincima Ceplenea na plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu otkrila nuspojave vezane uz plodnost, osim blagog smanjenja broja implantiranja i vitalnih fetusa (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ceplene umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Primjena Ceplenea može uzrokovati hipotenziju što može rezultirati omaglicom, ošamućenošću i zamagljenim vidom. Bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima najmanje 1 sat nakon primjene Ceplenea.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Tijekom ispitivanja AML-a, kod gotovo svih bolesnika zabilježene su nuspojave za koje je malo vjerojatno da su povezane s liječenjem IL-2 i Cepleneom.

Najčešće nuspojave koje je imalo 30% ili više bolesnika koji su primali IL-2 i Ceplene (navedene prema padajućem redosljedju učestalosti) su: crvenilo uz osjećaj vrućine, glavobolja, umor, granulom na mjestu injiciranja, pireksija i eritem na mjestu injiciranja.

##### Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje se smatralo kako je malo vjerojatno da su povezane s liječenjem niskom dozom IL-2 i Ceplenea tijekom ispitivanja AML-a (n=280 za skupinu liječenu IL-2 i Cepleneom) dolje su navedene prema tjelesnim organskim sustavima, klasi i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti,

nuspojave su navedene prema ozbiljnosti, padajućim redoslijedom. Učestalosti su definirane kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava                      | Nuspojave  | Učestalost |
|--|--|------------|
| Infekcije i infestacije                              | infekcije gornjih dišnih putova  | vrlo često |
|  | pneumonija   | često      |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                    | eozinofilija, trombocitopenija   | vrlo često |
|  | leukopenija, neutropenija  | često      |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    | anoreksija   | često      |
| Psihijatrijski poremećaji                            | nesanica   | često      |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja, omaglica, disgeuzija   | vrlo često |
| Srčani poremećaji                                    | tahikardija  | vrlo često |
|  | palpitacije  | često      |
| Krvožilni poremećaji                                 | navale crvenila, hipotenzija   | vrlo često |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja     | kašalj, dispneja   | vrlo često |
|  | kongestija nosa  | često      |
| Poremećaji probavnog sustava                         | mučnina, dispepsija, proljev   | vrlo često |
|  | povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, suha usta, gastritis, distenzija abdomena   | često      |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | osip   | vrlo često |
|  | eritem, hiperhidroza, noćno znojenje, svrbež   | često      |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | artralgija, mijalgija  | vrlo često |
|  | bol u ekstremitetima, bol u leđima   | često      |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | granulom na mjestu injiciranja, umor, pireksija, eritem na mjestu injiciranja, osjećaj vrućine, reakcija na mjestu injiciranja, svrbež na mjestu injiciranja, bolest nalik gripi, zimica, upala na mjestu injiciranja, bol na mjestu injiciranja | vrlo često |
|  | urtikarija na mjestu injiciranja, stvaranje modrica na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, astenija, bol u prsima  | često      |

#### Druga onkološka ispitivanja (uznapredovali tumor)

Ceplene i niska doza IL-2 istraživani su i u drugim kliničkim ispitivanjima pri različitim dozama (1,0 mg histamindiklorida dvaput na dan) i pri različitim režimima niske doze IL-2 i interferona-alfa. Sljedeće nuspojave, koje nisu gore navedene, bile su barem moguće povezane uz ispitivani lijek:

| Klasifikacija organskih sustava                  | Nuspojave            | Učestalost |
|--|----------------------|------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava                | anemija              | često      |
| Endokrini poremećaji                             | hipotireoza          | često      |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                | smanjen apetit       | vrlo često |
|  | dehidracija          | često      |
| Psihijatrijski poremećaji                        | anksioznost          | vrlo često |
|  | depresija            | često      |
| Poremećaji živčanog sustava                      | parestezija          | često      |
| Poremećaji uha i labirinta                       | vertoglavica         | često      |
| Krvožilni poremećaji                             | navale vrućine       | često      |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | piskanje pri disanju | često      |



| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>        | <b>Nuspojave</b>                              | <b>Učestalost</b> |
|---|---|-------------------|
| Poremećaji probavnog sustava                  | konstipacija, distenzija abdomena, stomatitis | često             |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva             | suha koža                                     | vrlo često        |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | malaksalost, periferni edem                   | vrlo često        |
|   | fibroza na mjestu injiciranja, bol            | često             |
| Pretrage                                      | smanjenje tjelesne težine                     | vrlo često        |

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

Primjena Ceplene ili IL-2 brzim infundiranjem ili njihova primjena u krvožilne prostore, pri višim dozama od odobrenih, može prekomjerno pojačati nuspojave povezane s Cepleneom.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunostimulansi, drugi imunostimulansi, ATK oznaka: L03AX14.

#### Mehanizam djelovanja

Ceplene/IL-2 je imunoterapija kojoj je cilj izazvati imunološki posredovano uništavanje rezidualnih stanica mijeloidne leukemije i time spriječiti povratak leukemije. Uloga Ceplene je zaštititi limfocite, osobito NK stanice i T stanice, koje su odgovorne za imunološki posredovano uništavanje rezidualnih stanica leukemije. Uloga IL-2 je potpomagati funkciju NK stanica i T stanica aktiviranjem antileukemijskih svojstava tih stanica i širenjem ove populacije stanica induciranjem proliferacije staničnog ciklusa.

#### Farmakodinamički učinci

Mehanizam kojim Ceplene poboljšava antileukemijsku funkciju limfocita u AML-u nije u potpunosti utvrđen; smatra se da djeluje inhibiranjem reaktivnih spojeva kisika (ROS ili “slobodni radikali kisika”), koji se sintetiziraju pomoću monocita/makrofaga i granulocita. Poznato je da ROS-ovi ograničavaju antileukemijske učinke aktivatora limfocita poput IL-2, okidanjem disfunkcije i smrti apoptozom u NK stanicama i T stanicama. Ceplene inhibira NADPH oksidazu koja potiče stvaranje i otpuštanje SRK iz fagocita. Inhibiranjem funkcije oksidaze i smanjenjem stvaranja ROS-a, Ceplene štiti NK i T stanice aktivirane s IL-2 od inhibicije i apoptoze izazvane slobodnim radikalima kisika. Stoga istodobna primjena Ceplene i IL-2 cilja na optimizaciju antileukemijskih funkcija NK stanica i T stanica.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su 2 klinička ispitivanja za procjenu primjene Ceplene u održavanju remisije u odraslih bolesnika s AML. Ispitivanje AML-1 bilo je istraživačko, obuhvaćalo je 39 bolesnika s AML u remisiji kako bi se odredila doza i izvedivost primjene Ceplena zajedno s IL-2. Rezultati ovog pilot ispitivanja upotrijebljeni su za dizajniranje i implementiranje multinacionalnog ispitivanja faze 3. Randomizirano ispitivanje faze 3 (O201) usporedilo je liječenje Cepleneom+IL-2 s neliječenjem 261 bolesnika u prvoj remisiji (CR1) i 59 bolesnika u sljedećoj remisiji nakon relapsa (CR>1). U CR1

bolesnika, medijan trajanja preživljenja bez leukemije povećao se s 291 dana (9,7 mjeseci) na 450 dana (15 mjeseci) nakon liječenja Ceplene/IL-2 naspram neliječenja terapijom održavanja (eng. Intention to Treat, populacija predviđena za liječenje [ITT],  $p=0,01$ .  $n=261$ ). Broj CR1 bolesnika bez leukemije kroz 3 godine bio je 40% nakon primjene Ceplene+IL-2 naspram 26% u bolesnika koji nisu primali ovo liječenje ( $p=0.01$ ).

### Pedijatrijska populacija

Ceplene je indiciran za primjenu kod odraslih. Nema dostupnih podataka o farmakodinamičkim svojstvima u djece mlađe od 18 godina.

Ovaj lijek je odobren u “iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon supkutanog injiciranja, histamin se brzo apsorbira. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se približno 10 minuta nakon dovršetka supkutane infuzije. Koncentracije histamina i PK bile su vrlo varijabilne tijekom ispitivanja, kao i unutar skupina zdravih dobrovoljaca i bolesnika.

### Distribucija

U usporedbi sa zdravim dobrovoljcima, bolesnici su pokazali veći stupanj varijabilnosti spram sustavne izloženosti. Cjelokupna sustavna izloženost Cepleneu bila je veća kod bolesnika naspram zdravih ispitanika. Međutim, ova razlika nije bila statistički značajna. Nije poznato prolazi li histamin kroz posteljicu.

### Biotransformacija/eliminacija

Histamin se eliminira metabolizmom u bubrežima, jetri i drugim tkivima. Glavni enzimi uključeni u metabolizam histamina su HNMT (histamin-N-metiltransferaza) i DAO (diamin oksidaza). Metaboliti se uglavnom izlučuju putem mokraće. U bolesnika, srednji poluvijek bio je 0,75 do 1,5 sati.

Dob ili težina nemaju znatnog učinka na farmakokinetička svojstva histamina. Klirens Ceplene je gotovo dvaput viši u žena što rezultira znatno nižom sustavnom izloženošću nego u muškaraca.

### Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika histamina u zdravim dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega, slična je onoj u dobrovoljaca s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega došlo je do sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka pri koncentracijama histamina u plazmi koje nisu uzrokovale osjetno sniženje krvnog tlaka u drugih ispitanika. Stoga, ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega mogu biti osjetljiviji na učinke sniženja krvnog tlaka egzogeno primijenjenog histamina od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ili ispitanika s blagom do umjerenom oštećenom funkcijom bubrega. Iako stupanj oštećenja funkcije bubrega ima mali učinak na PK raspoloživost histamina, kod primjene histamina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega potreban je oprez.

### Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je ispitivanje za mjerenje PK histamina u normalnih dobrovoljaca u usporedbi s bolesnicima s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Nije bilo klinički značajnih razlika u parametrima sigurnosti ili farmakodinamici. Koncentracije histamina u plazmi bile su vrlo

varijabilne i znatno više u skupinama bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (medijani 10, odnosno 5 puta viši u normalnih dobrovoljaca). Bolesnici sa svim stupnjevima oštećenja funkcije jetre mogu imati tahikardiju ili hipotenziju 30-60 minuta nakon primjene Ceplenea+IL-2.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i genotoksičnosti. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti Ceplenea.

Histamindiklorid nije bio teratogen kod štakora ili kunića pri dozama koje su rezultirale nekoliko stotina puta većom sustavnom izloženošću od kliničke izloženosti. Kod ženki štakora kojima je doza davana prije parenja do 7. dana gestacije, pronađen je blago smanjen broj implantiranja i vitalnih fetusa, no bez bilo kakvog odgovora na dozu i unutar raspona prošlih kontrolnih podataka. U peri-postnatalnim ispitivanjima razvoja, visoke doze histamin dihidroklorida uzrokovale su maternalnu toksičnost, a potomci su pokazali blagu toksičnost tijekom laktacije (manje žive mladunčadi 21. dana u usporedbi s 4. danom laktacije), no ne i nakon odbijanja od sise.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, otapalima ili otopinama za infuziju.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne zamrzavati.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od stakla tip I od 2 ml, s bromobutilnim gumenim čepom i odvojivim aluminijskim zatvaračem, sadrži 0,5 ml otopine (0,70 ml uključujući prepunjenje).

Svaka kutija sadrži 14 bočica.

### **6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Ceplene

Bočica sadrži 0,70 ml otopine (uključujući prepunjenje) čime se omogućuje vađenje jedne doze od 0,5 ml.

Bolesnicima treba osigurati polipropilenske štrcaljke sa zatvaračem i instruirati ih o vađenju 0,5 ml otopine u štrcaljku.

Prije primjene otopina se mora vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### Interleukin-2 (IL-2; aldesleukin)

Razrijeđeni IL-2 izdan u polipropilenskim tuberkulinskim štrcaljkama sa zatvaračem ljekarna mora pripremiti u kontroliranim aseptičkim uvjetima i pohraniti u hladnjak na 2°C – 8°C. Za upute o početnoj **rekonstituciji** i daljnjem razrijeđivanju na 200 µg/ml interleukina-2 (aldesleukina) prije primjene, vidjeti komercijalno dostupan sažetak opisa svojstava lijeka za IL-2.

#### *Upute za izdavanje za IL-2 (aldesleukin)*

Ljekarna mora IL-2 (aldesleukin) aseptički rekonstituirati, razrijediti i izdati u polipropilenskim tuberkulinskim štrcaljkama sa zatvaračem, na temelju individualne težine bolesnika (vidjeti niže navedenu tablicu za primjenu aldesleukina) u preporučenoj dozi od 16 400 IU/kg (1 µg/kg). Bolesnicima se za primjenu kod kuće smije izdati najviše dvotjedna zaliha napunjenih tuberkulinskih štrcaljki sa zatvaračem uz upute da se prije primjene te štrcaljke moraju čuvati u hladnjaku na 2°C – 8°C.

Ispitivanja su pokazala kemijsku stabilnost i sterilnost razrijeđenog aldesleukina (izdanog u polipropilenskim tuberkulinskim štrcaljkama sa zatvaračem) do tri tjedna, kada se priprema u kontroliranom sterilnom prostoru i čuva u hladnjaku na 2°C – 8°C.

NAPOMENA: Izdavanje aldesleukina mora se izvršiti pod kontroliranim aseptičnim uvjetima.

#### *Izdavanje razrijeđenog IL-2 (aldesleukina) za svakog bolesnika*

Razrijeđeni IL-2 (aldesleukin) aseptički se navlači u sterilne polipropilenske tuberkulinske štrcaljke i zatvara zatvaračem za svakog bolesnika u dozi 1 µg/kg, s najmanjim standardnim volumenom doziranja od 0,25 ml (50 µg) i najvećom dozom od 0,5 ml (100 µg). Volumeni koji se doziraju temeljeni na tjelesnoj težini bolesnika nalaze se u dolje navedenoj Tablici 3. Ova tablica također navodi potreban volumen ako je propisano 20% smanjenje doze.

**Tablica 3: Tablica za primjenu IL-2 (aldesleukina)**

| <b>Težina bolesnika (kg)</b> | <b>Standardno doziranje (µg)</b> | <b>Volumen injekcije* (ml)</b> | <b>20% smanjenje doze<br/>Volumen injekcije (ml)**</b> |
|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--|
| <b>≤50</b>                   | <b>50</b>                        | <b>0,25</b>                    | <b>0,20</b>  |
| <b>&gt;50 do ≤60</b>         | <b>60</b>                        | <b>0,30</b>                    | <b>0,25</b>  |
| <b>&gt;60 do ≤70</b>         | <b>70</b>                        | <b>0,35</b>                    | <b>0,30</b>  |
| <b>&gt;70 do ≤80</b>         | <b>80</b>                        | <b>0,40</b>                    | <b>0,30</b>  |
| <b>&gt;80 do ≤90</b>         | <b>90</b>                        | <b>0,45</b>                    | <b>0,35</b>  |
| <b>&gt;90 do ≤100</b>        | <b>100</b>                       | <b>0,50</b>                    | <b>0,40</b>  |
| <b>&gt;100</b>               | <b>100</b>                       | <b>0,50</b>                    | <b>0,40</b>  |

\*volumen injekcije zaokružen na najbližih 0,05 ml

\*\* volumeni injekcija temeljeni na 20%-tnom smanjenju su zaokruženi, stoga stvarna doza smanjenja varira od 15%-25%.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/477/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE  
ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07.10.2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26.07.2018

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

## **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

| <b>Opis</b>  | <b>Do datuma</b>  |
|--|---|
| Nositelj odobrenja će podnositi godišnja ažuriranja o svim novim informacijama o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom u prvoj remisiji, istodobno liječenih interleukinom-2 (IL-2). | Godišnje, istodobno s podnošenjem periodičkih izvješća o neškodljivosti |



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju  
histamindiklorid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica s 0,5 ml otopine sadrži 0,5 mg histamindiklorida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Natrijev klorid, voda za injekcije i natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina za podešavanje pH.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
14 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Samo za supkutanu primjenu.  
Injicirati polagano tijekom razdoblja od 5-15 minuta.

Prije primjene svaku bočicu vizualno pregledajte na prisutnost čestica i promjenu boje. Upotrijebite samo bistru i bezbojnu otopinu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U  
PROMET**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/08/477/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ceplene

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju  
histamindiklorid  
Samo za supkutanu primjenu.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Ceplene 0,5 mg/0,5 ml otopina za injekciju histamindiklorid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ceplene i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ceplene
3. Kako primjenjivati Ceplene
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ceplene
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Ceplene i za što se koristi

Ceplene pripada skupini lijekova pod nazivom imunomodulatorni lijekovi. Ovi lijekovi pomažu imunološkom sustavu tijela u borbi protiv bolesti poput raka, poboljšanjem prirodne uloge imunološkog sustava u borbi protiv bolesti. Djelatna tvar u Cepleneu je histamindiklorid; identičan je tvari koja prirodno nastaje u tijelu. Primjenjuje se zajedno s niskom dozom interleukina-2 (IL-2), drugim lijekom koji pomaže imunološkom sustavu u borbi protiv bolesti poput raka.

Ceplene se, zajedno s IL-2, koristi u odraslih bolesnika za liječenje određenog tipa leukemije pod nazivom akutna mijeloična leukemija (AML), raka stanica u koštanoj srži koje stvaraju krv. Koristi se za održavanje remisije (razdoblja tijekom kojeg je bolest manje teška ili se ne može otkriti). Ceplene i IL-2 pomoći će Vašem imunološkom sustavu u borbi protiv preostalih stanica raka nakon prethodnog liječenja raka.

Tijekom Vašeg liječenja, uvijek ćete koristiti IL-2 UZ Ceplene. Ako imate bilo kakvih pitanja o Cepleneu ili IL-2, upitajte svog liječnika.

## 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ceplene

### Nemojte primjenjivati Ceplene

- Ako ste alergični (preosjetljivi) na histamin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako imate teške probleme sa srcem.
- Ako uzimate jedan od sljedećih lijekova:
  - steroide poput prednizona i deksametazona. Oni se upotrebljavaju za inhibiranje aktivnosti imunološkog sustava (imunosupresivi) i smanjenje upale.
  - klonidin, lijek koji se koristi za snižavanje visokog krvnog tlaka.
  - H<sub>2</sub> blokatore poput cimetidina, ranitidina, famotidina ili nizatidina koji se koriste za liječenje čireva u želucu, probavnih tegoba (dispepsije) ili žgaravice.
- Ako su Vam presađili matične stanice (vrsta presađivanja koštane srži) od donora.
- Ako ste trudni.
- Ako dojite.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Ceplene.

Ceplene i IL-2 ne smiju se ubrizgavati u isto vrijeme. IL-2 se mora prvi ubrizgati. Ceplene se mora ubrizgati 1 do 3 minute kasnije.

Ceplene se mora ubrizgavati polagano, u sloj tkiva odmah ispod kože (supkutano), tijekom razdoblja od približno 5 do 15 minuta. Brzo ubrizgavanje može uzrokovati pad krvnog tlaka te možete osjetiti nesvjesticu ili se čak onesvijestiti.

Svoje liječenje Cepleneom započeti ćete u klinici pod nadzorom liječnika. Mora Vas se nadzirati kako bi se provjerilo kako reagirate na liječenje. Vaš Liječnik će Vam izmjeriti krvni tlak, brzinu pulsa i funkciju pluća. Tijekom liječenja, liječnik će Vam također izvršiti neke pretrage krvi.

Ako ste imali jedno od sljedećih stanja, tijekom sljedećih nekoliko dana liječenja ili sljedećeg ciklusa liječenja nadzirat će Vas u bolnici:

- čirevi koji krvare,
- moždani udar,
- suženje arterija (sistemska bolest perifernih arterija),
- bolest srca (za teške probleme sa srcem pogledajte gore navedeno “Nemojte primjenjivati Ceplene”),
- anamnezu autoimune bolesti (bolest u kojoj imunološki sustav napada stanice vlastitog tijela ili tkiva, poput sistemskog lupusa, reumatoidnog artritisa, upalne bolesti crijeva ili psorijaze).

Ako uzimate bilo koji drugi lijek spomenut pod “Drugi lijekovi i Ceplene” ili ako se spremate na operativni zahvat ili ako posebno ispitivanje rendgenskim zrakama zahtijeva injekciju, obratite se svom liječniku.

Ako imate infekciju liječnik će Vas pažljivo nadzirati. Ako ste unutar 14 dana od početka ovog liječenja imali infekciju zbog koje ste trebali uzimati lijekove za liječenje infekcija (antibiotike, lijekove protiv gljivica ili virusa), liječnik će Vas pažljivo nadzirati.

Ako imate problema s bubrežima, prije uzimanja ovog lijeka obratite se svom liječniku. Može doći do smanjenja krvnog tlaka.

Ako imate problema s jetrom, prije uzimanja ovog lijeka obratite se svom liječniku. Liječnik će Vam možda promijeniti dozu.



## Djeca i adolescenti

Ceplene se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata, jer nema dostupnih informacija o primjeni ovog lijeka u ovoj dobnoj skupini.

## Drugi lijekovi i Ceplene

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta.

Ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, prije primjene Ceplenea molimo o tome porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom. Neki od njih se ne smiju uzimati tijekom liječenja Cepleneom ili će možda biti potrebne posebne mjere opreza:

- **steroidi** poput prednizona i deksametazona. Oni se uzimaju za inhibiranje aktivnosti imunološkog sustava (imunosupresivi) i smanjenje upale (pogledajte gore navedeno “Nemojte primjenjivati Ceplene”).
- **H<sub>2</sub> blokatori** poput cimetidina, ranitidina, famotidina ili nizatidina. Koriste se za liječenje čireva želuca, probavnih tegoba (dispepsija) ili žgaravice (pogledajte gore navedeno “Nemojte primjenjivati Ceplene”).
- **antihistaminici** koji se koriste za liječenje alergije.
- određeni **antipsihotici** poput klorpromazina, flupentiksola, toridazina, klozapina i risperidona. Oni se koriste za liječenje duševnih bolesti.
- **triciklički antidepressivi** poput amitriptilina, imipramina ili **inhibitora monoaminooksidaze**, poput fenelzina, izokarboksazida, tranilcipromina ili moklobemida. Oni se koriste za liječenje depresije.
- **lijekovi protiv malarije ili lijekovi korišteni za liječenje infekcija odgovornih za bolest spavanja**.
- **beta-blokatori**, poput propranolola, metoprolola, atenolola. Oni se koriste za anginu pectoris i poremećaje otkucaja srca.
- bilo kakvo liječenje **visokog krvnog tlaka** (na primjer tiazidni diuretici [bendrofluazid], ACE inhibitori [kaptopril], antagonisti kalcija [nifedipin] i alfa-blokatori [prazosin]).

Također, ako ćete se podvrgavati **operativnom zahvatu** ili posebnoj **pretrazi rendgenskim zrakama** koje zahtijeva injekciju, prvo provjerite zna li Vaš liječnik da primete Ceplene. Određeni lijekovi korišteni za operativni zahvat (na primjer neuromuskularni blokatori i narkotici protiv boli) ili boje korištene za određene rendgenske zrake mogu utjecati na ovaj lijek.

## Trudnoća i dojenje

Nema podataka o primjeni Ceplenea kod trudnica. Stoga se Ceplene i IL-2 ne smiju primjenjivati tijekom trudnoće.

I muškarci i žene koji primjenjuju ovo liječenje moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije, jer je važno ne začeti dijete tijekom liječenja Cepleneom i IL-2.

Nije poznato pojavljuje li se Ceplene u majčinu mlijeku. Stoga se Ceplene i IL-2 ne smiju primjenjivati tijekom dojenja.

Prije uzimanja bilo kojeg lijeka posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Ne upravljajte vozilima niti radite sa strojevima unutar sat vremena od primitka injekcije Ceplenea jer može sniziti krvni tlak i uzrokovati omaglicu, ošamućenost i zamagljen vid. Ovo može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **3. Kako uzimati Ceplene**

Uvijek primijenite Ceplene točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ovo liječenje mora propisati i nadzirati liječnik s poznavanjem akutne mijeloične leukemije.

#### **Preporučena doza**

S obzirom da ćete u kombiniranom liječenju primjenjivati IL-2 i Ceplene, osigurane su informacije o oba doziranja:

#### Interleukin-2 (IL-2)

IL-2 se ubrizgava dvaput dnevno kao supkutana injekcija (u sloj tkiva odmah ispod kože) 1 do 3 minute prije ubrizgavanja Ceplenea. Svaka doza se izračunava prema Vašoj tjelesnoj težini. Liječnik će Vam reći njenu količinu i kako ju ubrizgavati.

#### Ceplene

Uobičajena doza Ceplenea je 0,5 ml otopine dvaput dnevno davana kao spora supkutana injekcija (u sloj tkiva odmah ispod kože).

Ceplene se mora ubrizgavati 1 do 3 minute nakon IL-2.

Oba lijeka, IL-2 i Ceplene, ubrizgavaju se dvaput dnevno, s najmanje 6 sati razmaka između injekcija.

#### Razdoblja liječenja i razdoblja prekida

Liječenje s IL-2 i Cepleneom traje 81 tjedan i provodi se u ciklusima.

- prvih 18 tjedana: IL-2 i Ceplene primjenjivat ćete svakodnevno kroz 3 tjedna, nakon čega slijedi 3 tjedna prekida (bez liječenja).
- sljedeća 63 tjedna: IL-2 i Ceplene primjenjivat ćete svakodnevno kroz 3 tjedna, nakon čega slijedi 6 tjedana prekida (bez liječenja).

#### Samoinjiciranje Ceplenea

Liječnik može odlučiti kako je pogodnije da si sami injicirate IL-2 i Ceplene. Liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako da sami injicirate lijek. Ne pokušavajte samoinjiciranje osim ako Vas je kvalificirani zdravstveni djelatnik obučio.

Preporučuje se da uz Vas uvijek bude netko pri ubrizgavanju ovog lijeka, poput odraslog člana obitelji, prijatelja ili zdravstvenog djelatnika koji Vam mogu pomoći ako osjetite ošamućenost ili nesvjesticu.

Za dodatne upute o samoinjiciranju lijeka molimo pročitajte dio "UPUTE ZA SAMOINJICIRANJE CEPLNEA" na kraju ove upute.

Liječnik Vam može savjetovati da je prikladno upotrebljavati pumpu za štrcaljku za reguliranje ubrizgavanja Ceplenea. Ako koristite pumpu za štrcaljku potrebno je pogledati upute osigurane od strane proizvođača pumpe te proći obučavanje osigurano od strane Vašeg liječnika ili medicinske sestre.

#### **Ako primijenite više Ceplenea nego što ste trebali**

Ovaj lijek morate primjenjivati točno onako kako Vam je propisano. Ako nehotično ubrizgate više lijeka nego što ste trebali, odmah se obratite svojem liječniku ili ljekarniku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Ceplene**

Nemojte uzeti dodatnu dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite s liječenjem kao što Vam je propisano. Ako ste u danu propustili jednu dozu, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

### **Ako prestanete uzimati Ceplene**

Ako želite prestati uzimati Ceplene, unaprijed se posavjetujte sa svojim liječnikom. Molimo odmah obavijestite svojeg liječnika ako ste Ceplene prestali uzimati po vlastitom nahođenju.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4.      **Moguće nuspojave****

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Uočene nuspojave kada se Ceplene uzima kao što je opisano u ovoj uputi o lijeku:**

Hipotenzija (nizak krvni tlak) može se pojaviti vrlo često i može dovesti do ošamućenosti i nesvjestice. Ako primijetite jaki pad krvnog tlaka nakon primjenjivanja Ceplenea, molimo odmah se obratite svom liječniku ili barem prije primjene sljedeće injekcije Ceplenea.

### **Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)**

- infekcije gornjih dišnih puteva
- povećanje broja određenog tipa bijelih krvnih stanica u krvi (eozinofilija) i smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija)
- glavobolja i omaglica
- promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- navale crvenila
- kašalj, otežano disanje (dispneja)
- mučnina, probavne tegobe (dispepsija) i proljev
- osip
- bol u zglobovima i mišićima (artralgija i mijalgija)
- upaljena granulirana koža na mjestu ubrizgavanja, umor, vrućica (pireksija), crvenilo na mjestu ubrizgavanja, osjećaj vrućine, reakcije na mjestu ubrizgavanja, svrbež na mjestu ubrizgavanja, simptomi nalik gripi, drhtanje (zimica), upala na mjestu ubrizgavanja i bol.

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)**

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- smanjenje broja određene vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- upala pluća (pneumonija)
- gubitak teka (anoreksija)
- otežano spavanje (nesanica)
- osjet vlastitih otkucaja srca (palpitacije)
- začepljenje nosa
- povraćanje, bol u gornjem dijelu trbuha (abdominalna bol) i suha usta
- upala želuca (gastritis)
- nadimanje trbuha (distenzija abdomena)
- abnormalno crvenilo kože (eritem), pojačano znojenje (hiperhidroza), noćno znojenje i svrbež (pruritus)
- bol u udovima i bol u leđima

- koprivnjača, stvaranje modrica, osip i oticanje na mjestu ubrizgavanja, slabost (astenija) i bol u prsištu

### **Dodatne nuspojave uočene kada se Ceplene primjenjivao s drugim vrstama liječenja:**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- suha koža
- tjeskoba
- opći osjećaj nelagode ili nemira
- nakupljanje tekućine u tijelu, osobito u nogama (edem)
- gubitak tjelesne težine

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- Vaše tijelo ne stvara dovoljno tiroksina, tvari u tijelu nazvane hormon (hipotireoza)
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjenje količine tjelesne vode (dehidracija)
- depresija
- trnci, peckanje ili obamrlost kože (parestezija)
- navale vrućine (valunzi)
- piskanje
- zatvor, napuhnuto trbuh, upaljena usta
- bol i stvaranje dodatnog tkiva ispod kože na mjestu ubrizgavanja

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ceplene**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ceplene se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca

Ne zamrzavati.

Prije primjene otopinu je potrebno vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ceplene sadrži**

- Djelatna tvar je histamindiklorid. Jedna bočica sadrži 0,5 mg histamindiklorida u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su voda za injekcije i natrijev klorid, a također može sadržavati natrijev hidroksid i/ili kloridnu kiselinu za podešavanje pH.

### **Kako Ceplene izgleda i sadržaj pakiranja**

Ceplene je bistra, bezbojna tekućina. Isporučuje se u staklenoj bočici sa sivim gumenim čepom i plavim odvojivim aluminijskim zatvaračem s evidencijom otvaranja.

Ceplene je dostupan u pakiranjima od 14 bočica.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji put revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u 'iznimnim okolnostima'. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

## **UPUTE ZA SAMOINJICIRANJE CEPLENEA**

Ovaj dio sadrži informacije o načinu samoprimjene injekcije Ceplenea.

**Za općenite informacije o doziranju i kako primjenjivati Ceplene i IL-2, molimo vidjeti dio 3, "Kako primjenjivati Ceplene".**

Pažljivo pročitajte sljedeće upute. Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju, osim ako su Vas liječnik ili medicinska sestra u tome posebno obučili. Ako niste sigurni kako si sami možete dati injekciju ili ako imate bilo kakvih pitanja, za pomoć se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri.

Ako tijekom ili nakon ubrizgavanja osjećate nesvjesticu ili omaglicu, prije ubrizgavanja sljedeće doze o tome obavijestite svog liječnika. Liječnik će Vam možda produžiti vrijeme potrebno za dovršetak injiciranja ili Vam može promijeniti dozu.

Ceplene i IL-2 ćete supkutano inekcijom (u sloj tkiva odmah ispod kože) morati ubrizgavati dvaput na dan, prema uputama koje Vam je dao liječnik.

Uvijek prvo ubrizgavajte IL-2. Ceplene se mora ubrizgavati **1 do 3 minute kasnije**.

Ceplene se ne smije miješati niti s jednim drugim lijekom i ne smije se razrjeđivati.

Liječnik će Vam objasniti kako pripremiti i ubrizgavati IL-2.

Preporučuje se da uz Vas **uvijek bude netko dok ubrizgavate Ceplenea**, poput odraslog člana obitelji, prijatelja ili zdravstvenog djelatnika koji Vam mogu pomoći ako osjetite ošamućenost ili nesvjesticu.

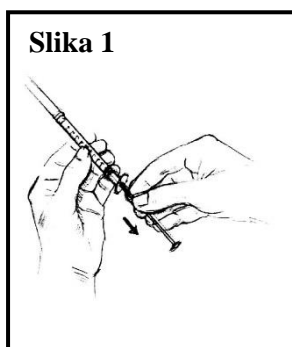
## PRIPREMA ZA UBRIZGAVANJE CEPLENEA

Za pripremu doze Ceplenea potrebno Vam je sljedeće:

- 1 bočica otopine Ceplenea (0,5 ml)
- 1 sterilna graduirana štrcaljka s iglom
- 1 alkoholna maramica

### Postupak

1. Izvadite 1 bočicu iz kutije. Provjerite rok valjanosti (EXP) na naljepnici bočice.
2. Ne upotrebljavajte ako je datum premašio zadnji dan navedenog mjeseca.
3. Ruke temeljito operite sapunom i vodom.
4. Dvaput provjerite naljepnicu na bočici kako biste se uvjerali da uzimate ispravan lijek. Otopina mora biti bistra i bezbojna. Ako nije, uzmite drugu bočicu i o tome obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.
5. Uklonite plastični zatvarač s bočice, otkrivajući čep s unutarnjim gumenim krugom.
6. Upotrijebite alkoholnu maramicu da biste očistili gumeni dio čepa. Čep nemojte dirati rukama.
7. Uzmite sterilnu štrcaljku. Pregledajte numerirane oznake na njoj. Svaka oznaka (0,1, 0,2, 0,3 itd.) predstavlja jednu desetinu mililitra (0,1 ml). Dok je igla još zaštićena pokrovom, klip povucite natrag i uvucite zrak u štrcaljku do razine (broj mililitara) kako Vas je uputio liječnik. **Vidjeti sliku 1.**

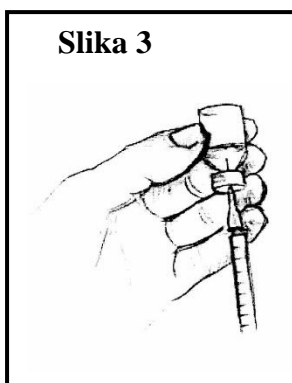


8. Pokrov igle skinite povlačenjem ravno prema naprijed. Dok je bočica na ravnoj površini, iglu umetnite ravno kroz gumeni čep u bočicu.

9. Klip štrcaljke gurnite prema dolje kako biste ubrizgali zrak u bočicu. **Vidjeti sliku 2.**



10. Držeći i bočicu i štrcaljku, okrenite bočicu naopako. Prilagodite štrcaljku tako da se vrh igle nalazi malo iznad gumenog čepa, no još uvijek unutar otopine. **Vidjeti sliku 3.**



11. Klip polako povucite unazad kako biste uvukli otopinu u štrcaljku, puneći je do razine (broj mililitara) prema uputama Vašeg liječnika. Ako se u štrcaljki pojave mjehurići, otopinu polagano pogurajte natrag u bočicu te ponovno uvucite otopinu.
12. Izvucite iglu iz bočice. Ne odlažite štrcaljku niti ne dopustite da igla išta dotakne.
13. Vratite pokrov na iglu. Štrcaljku položite na čistu ravnu površinu.
14. Mala količina otopine može ostati u bočici. Ona se mora vratiti ljekarniku zbog zbrinjavanja. **NAPOMENA:** Bočica Ceplenea sadrži veću količinu otopine od potrebnog, čime se omogućuje izvlačenje jedne doze od 0,5 ml.
15. Štrcaljku dvaput provjerite kako biste provjerili da ste uvukli točnu količinu.
16. Uzmite štrcaljku i slijedite niže navedene "UPUTE ZA UBRIZGAVANJE".

## UPUTE ZA UBRIZGAVANJE

Obično ćete ubrizgavati dvije doze od 0,5 ml na dan, osim ako Vam liječnik ne propiše manju dozu.

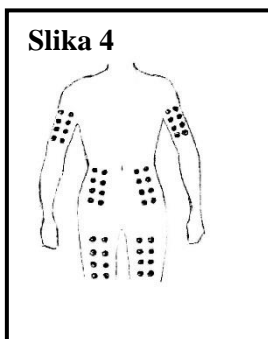
Za ubrizgavanje ćete trebati sljedeće:

- 1 pripremljenu štrcaljku za Vašu injekciju IL-2 (pogledajte uputu o lijeku za IL-2 i upute Vašeg liječnika o dozi).
- 1 pripremljenu štrcaljku koja sadrži Ceplene.
- alkoholnu maramicu(e).
- tajmer, sat ili ručni sat s kazaljkom za sekunde.
- Neprobojni spremnik kako biste mogli sigurno ukloniti upotrijebljene štrcaljke.

## Postupak

1. Nađite udobno, dobro osvijetljeno mjesto gdje možete leći. Unaprijed pripremljene štrcaljke koje sadrže IL-2 i Ceplene te otvorenu alkoholnu maramicu postavite tamo gdje ćete ih moći dosegnuti. Za Vašu sigurnost, vrlo je važno da za vrijeme ubrizgavanja sjedite tamo gdje se možete nasloniti ili leći.

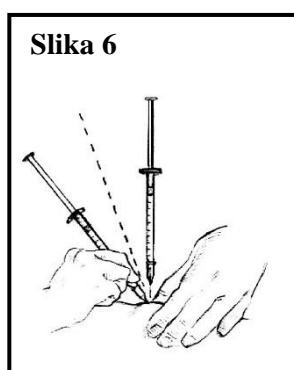
2. Ubrizgajte IL-2 kako su Vam pokazali.
3. Pričekajte 1 do 3 minute.
4. Odlučite gdje ćete ubrizgati Ceplene. Možete odabrati unutarnju ili vanjsku stranu bedara, ruku ili trbuh. **Ceplene i IL-2 ne smiju se ubrizgati na isto područje.** Na primjer, ako ste IL-2 ubrizgali u lijevu ruku, Ceplene možete ubrizgati u lijevo ili desno bedro, trbuh ili desnu ruku. Uvijek mijenjajte mjesto ubrizgavanja. Za moguća mjesta ubrizgavanja, **pogledajte sliku 4.**



5. Provjerite je li područje kože koje ste odabrali izloženo. Upotrijebite alkoholnu maramicu kako biste ga očistili. Pustite da se područje suši 10 sekundi.
6. Dio očišćene kože primite između palca i kažiprsta, bez stiskanja. **Pogledajte sliku 5.**



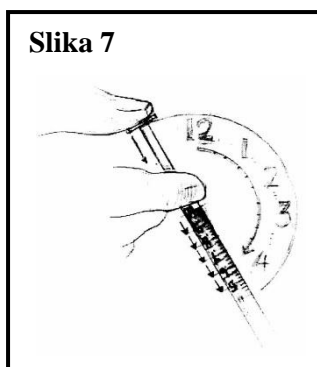
7. Iglu držite ili okomito (90°) ili pod kutem od 45° u odnosu na kožu i umetnite ju pod kožu koliko god daleko može ići u jednom brzom potezu. Iгла mora biti umetnuta pod kožu, no ne u krvne žile ispod kože. **Pogledajte sliku 6.**



8. Klip lagano povlačite unatrag. **Ako se pojavi krv, ne ubrizgavajte Ceplene jer je igla ušla u krvnu žilu.** Izvucite štrcaljku i bacite prema uputama. Uzmite novu zalihu i ponovno započnite postupak, čak i ako su prošle 3 minute od ubrizgavanja IL-2.
9. Pogledajte numerirane oznake na svakoj štrcaljki. Svaka oznaka (0,1, 0,2, 0,3 itd.) predstavlja jednu desetinu mililitra (0,1 ml).



10. Klip štrcaljke gurnite prema dolje te svake minute ubrizgajte jednu desetinu mililitra (0,1 ml) ili sporije, ako Vam je takve upute dao Vaš liječnik. **Pogledajte sliku 7.**



11. **Nikad ne ubrizgavajte Ceplene brže ili sav odjednom.**  
12. Kad je štrcaljka prazna, izvucite iglu iz kože.  
13. Alkoholnom maramicom primijenite lagani pritisak na mjesto ubrizgavanja, bez trljanja.  
14. **Ostanite sjediti ili ležati 20 minuta** nakon ubrizgavanja Ceplenea.  
15. Štrcaljku prema uputama odložite u neprobojni spremnik.