

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með 0,5 ml af lausn inniheldur 0,5 mg af histamín tvíhýdróklóríði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus vatnslausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ceplene viðhaldsmeðferð er ætluð fullorðnum sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði (AML) í fyrsta sjúkdómshléi samhliða interleukín-2 (IL-2). Ekki hefur að fullu verið sýnt fram á verkun Ceplene hjá sjúklingum eldri en 60 ára.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ceplene viðhaldsmeðferð skal gefa eftir lok framhaldsmeðferðar (consolidation therapy) sjúklingum sem fá samhliða meðferð með IL-2 undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð bráðs kyrningahvítblæðis.

Skammtar

Leiðbeiningar um skammta fyrir Ceplene samhliða IL-2 er að finna í kaflanum um skömmtun hér fyrir neðan.

Interleukín-2 (IL-2)

IL-2 er gefið inn tvisvar á dag með inndælingu undir húð 1 til 3 mínútum áður en Ceplene er gefið inn; hver skammtur af IL-2 er 16.400 a.e./kg (1 µg/kg).

Interleukín-2 (IL-2) er fáanlegt sem raðbrigða IL-2, þá kallað aldesleukín. Leiðbeiningar um afhendingu og geymsluskilyrði í kafla 6.6 eiga eingöngu við um aldesleukín.

Ceplene

0,5 ml af lausn nægja fyrir stakan skammt (sjá kafla 6.6).

Ceplene er gefið inn 1 til 3 mínútum eftir hverja inndælingu af IL-2. Hver 0,5 ml skammtur af Ceplene er gefinn inn hægt á 5-15 mínútum.

Meðferðarlotur

Ceplene og IL-2 eru gefin inn í 10 meðferðarlotum: hver lota felur í sér meðferð í 21 dag (3 vikur) og þar á eftir fer þriggja vikna eða sex vikna tímabil án meðferðar.

Lotur 1-3 fela í sér 3 meðferðarvikur og svo 3 vikna meðferðarhlé. Lotur 4-10 fela í sér 3 meðferðarvikur og svo 6 vikna meðferðarhlé.

Ráðlagðir skammtar eru sýndir í Töflu 1 og 2.

Tafla 1: Meðferðarlotur 1-3 með Ceplene og IL-2

Vika númer (v)*			Meðferð*
Lota 1	Lota 2	Lota 3	
v.1 til v.3 (dagar 1-21)	v.7 til v.9 (dagar 1-21)	v.13 til v.15 (dagar 1-21)	IL-2 16.400 a.e./kg fylgt eftir með 0,5 ml af Ceplene. Tvisvar á dag.
v.4 til v.6	v.10 til v.12	v.16 til v.18	Meðferðarhlé (3 vikur).

*sjá skammtabreytingar varðandi skilyrði fyrir skammtabreytingum og skammtaáætlun.

Tafla 2: Meðferðarlotur 4-10 með Ceplene og IL-2, sama og fyrir Töflu 1 að ofan, fyrir utan fjölda lotna og lengd hvíldartímabíla

Vika númer (v)*							Meðferð*
Lotur							
4	5	6	7	8	9	10	
v.19 til v.21	v.28 til v.30	v.37 til v.39	v.46 til v.48	v.55 til v.57	v.64 til v.66	v.73 til v.75	IL-2 16.400 a.e./kg fylgt eftir með 0,5 ml af Ceplene. Tvisvar á dag.
v.22 til v.27	v.31 til v.36	v.40 til v.45	v.49 til v.54	v.58 til v.63	v.67 til v.72	v.76 til v.81	Meðferðarhlé (6 vikur).

*sjá skammtabreytingar varðandi skilyrði fyrir skammtabreytingum og skammtaáætlun.

Skammtabreytingar

Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna þeirra aukaverkana og breytinga á rannsóknarniðurstöðum sem búist er við tengslum við þessa meðferð. Breyta skal skömmtum af Ceplene og IL-2 eins og nauðsyn krefur hjá hverjum einstökum sjúklingi eftir því hvernig hann þolir meðferðina. Mælt er með að skammtabreytingar fari fram snemma á meðferðartímanum. Lækkun skammta getur verið tímabundin eða varanleg.

Ef eiturráhrif vegna Ceplene koma fram (eins og lágþrýstingur, höfuðverkur) er hægt að auka inndælingarhraðann úr 5 mínútum í að hámarki 15 mínútur.

Sjúklingar með 1. stigs eiturvekanir

Ekki mælt með skammtabreytingum nema ef um er að ræða 1. stigs taugaeitrun og 1. stigs almenna eitrunarhúðbólgu. Við þess háttar 1. stigs eitranir skal fylgja viðeigandi ráðleggingum hér að neðan:

Sjúklingar með 1.-4. stigs taugaeitrun

- Við 1. til 3. stigs eituráhrif skal hætta meðferð þar til eituráhrif eru komin niður í stig 0. Síðan skal hefja meðferð aftur með 20% lægri skammti af bæði Ceplene og IL-2.
- Við 4. stigs eituráhrif skal íhuga að hætta meðferð.

Sjúklingar með 1.-4. stigs almenna eitrunarhúðbólgu

- Við 1. stigs eituráhrif skal fresta meðferð um 48 klukkustundir eða þar til öll einkenni eru horfin. Síðan skal hefja meðferð aftur með fullum skammti af Ceplene, en lækka IL-2 skammtinn um 20%.
- Við 2. stigs eituráhrif skal lækka IL-2 skammtinn um 50% og einungis auka hann í fullan skammt ef einkenni koma ekki aftur fram. Ceplene og IL-2 skammta skal svo gefa með 60 mínútna biðtíma á milli inngjafa og halda því í gegnum allar loturnar.
- Við 3. og 4. stigs eituráhrif skal hætta meðferð og ekki hefja hana aftur fyrr en aukaverkanir eru horfnar. Meðferð skal einungis hefja aftur eftir mat á áhættu/ávinningi fyrir sjúklinginn.

Sjúklingar með 2. stigs eituráhrif (þar á meðal á hjartastarfsemi, nýru eða lifur)

- Meðferð skal hætt þar til eituráhrifin eru komin niður í 1. stig.
- Inndælingartími Ceplene skammtsins skal lengdur í að hámarki 15 mínútur.
- Eituráhrifum á hjarta, lifur eða nýru skal mæta með lækkun skammta af bæði Ceplene og IL-2 um 20%.

Sjúklingar með 3. og 4. stigs eituráhrif (þar á meðal lágþrýsting og hjartsláttartruflanir)

- Meðferð skal hætt þar til eituráhrifin hafa gengið tilbaka. Hámarkshlé er ein meðferðarlota til að 3. og 4. stigs eituráhrifin gangi tilbaka.

Meðferð við þrálátum lágþrýstingi, höfuðverk, hjartsláttartruflunum og eituráhrifum á hjarta, lifur og nýru

- Inndælingartími Ceplene skammtsins skal lengdur í að hámarki 15 mínútur.
- Skammtinn af bæði Ceplene og IL-2 skal minnka um 20%.

Hiti

- Hætta má inngjöf á IL-2 í 24 klukkustundir og byrja svo inngjöf á ný með 20% lægri skammti.

Óeðlilegur fjöldi hvítra blóðkorna

- Hægt er að lækka IL-2 skammtinn um 20% það sem eftir lifir meðferðarlota og ef fjöldi hvítra blóðkorna verður aftur óeðlilegur í næstu meðferðarlota er mælt með að lækka IL-2 skammtinn varanlega.

Staðbundin eitrunarhúðbólga

- Meðferð skal hætt þar til einkenni eru horfin. Hægt er að hefja aftur meðferð með því að gefa fullan skammt af Ceplene og 50% af skammti af IL-2.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Verkun Ceplene hefur ekki verið að fullu staðfest hjá eldri sjúklingum en 60 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið viðkvæmari fyrir blóðþrýstinglækkandi áhrifum Ceplene. Þótt ekki séu greinanleg áhrif á lyfjahvörf Ceplene, af því hversu alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi sjúklings er, skal gæta varúðar við notkun Ceplene þegar um er að ræða sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hins vegar er venjulega engin þörf á að minnka Ceplene skammta við meðferð sjúklings með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Ceplene hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Þéttni Ceplene í plasma er hærrí hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og þessir sjúklingar hafa tilhneigingu til að fá oftast hraðtakt og lækkun á blóðþrýstingi eftir inngjöf með Ceplene en sjúklingar með eðlilega eða lítið skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar var ekki samband á milli þéttni lyfsins í plasma og aukaverkanana og þær fylgdu ekki náð útsetningu fyrir lyfinu. Venjulega er ekki þörf á skammtalækkunum þegar Ceplene er notað við meðferð sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, en gæta skal varúðar hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Ceplene hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ceplene er eingöngu til notkunar undir húð.

Einni til 3 mínútum eftir að inngjöf IL-2 undir húð er lokið skal gefa Ceplene með hægri inndælingu undir húð á hraða sem ekki fer yfir 0,1 ml (0,1 mg histamín tvíhýdróklóríð) á mínútu. Venjulegur tími fyrir inngjöf á 0,5 ml Ceplene skammti er 5 mínútur. Til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum má lengja inngjafartímann upp í að hámarki 15 mínútur eins og segir hér að neðan. Hægt er að gefa Ceplene inn utan sjúkrahúss (ambulatory infusion) með sprautudælu eða stýrðri handvirkri inndælingu undir húð með sprautu með tímastilli.

Fyrsta Ceplene og IL-2 skammt á degi 1 við upphaf fyrstu meðferðarlotu skal gefa á lækningastofnun undir beinu eftirliti læknis. Eftirlit með sjúklingi á degi 1 skal fela í sér eftirlit með lífsmörkum þ.á m. púlsi, blóðþrýstingi og öndunarhraða. Ef lífsmörk breytast verulega hjá sjúklingnum skal lækningin meta ástand hans og fylgjast áfram með lífsmörkum; fylgjast skal með þessum sjúklingum í meðferðum sem á eftir fara.

Seinni inndælingar af Ceplene getur sjúklingurinn sjálfur séð um heima fyrir ef viðkomandi sýnir fram á góðan skilning á nauðsynlegum varúðarráðstöfunum og getu til inndælingar.

Best er að inndælingar fari fram undir eftirliti fullorðins fjölskyldumeðlims, vinar eða annars umönnunaraðila sem getur brugðist rétt við ef merki eða einkenni um lágþrýsting koma fram.

Bestu svæði til inndælingar eru læri eða kviður. Ekki skal dæla Ceplene inn í sama líkamshluta og IL-2.

Skammtana, sem gefnir eru af IL-2 og Ceplene tvisvar daglega, skal gefa með minnst 6 klukkutíma millibili. Sjúklingar skulu vera í hvíld í 20 mínútur eftir inndælingu Ceplene.

Sjá leiðbeiningar um blöndun og þynningu Interleukín-2 (aldesleukín) fyrir gjöf í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir markaðssett IL-2.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með verulega skerta á hjartastarfsemi, t.d. NYHA flokk III/IV.
- Sjúklingar sem fá sterameðferð, taka klónídín og H₂ blokka.
- Sjúklingar sem hafa gengist undir ósamgena stofnfrumuígræðslu.
- Þungun.
- Brjóstagjöf.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gefa skal Ceplene inn 1 til 3 mínútum eftir IL-2 inngjöf, en ekki samhliða.

Hröð inndæling undir húð eða inndæling í æð getur valdið alvarlegum lágþrýstingi, hraðtakti eða yfirliði.

Meðferð með Ceplene samfara IL-2 skal fara fram með varúð hjá sjúklingum með vanmeðhöndlaða hjartabilun. Meta skal sjúkling með hjartasjúkdóm m.t.t. útfallsbrots vinstri slegils og samdráttar slegilveggja með hjartaómskoðun og áreynsluprófi með geislamerktu lyfi (nuclear medicine stress test).

Fylgjast skal með hugsanlegum klínískum fylgikvillum vegna lágþrýstings eða blóðþurrðar hjá sjúklingum í meðferð. Á degi 1 við upphaf fyrstu meðferðarlotu skal gefa Ceplene inn á lækningastofnun undir eftirliti læknisins. Eftirlit með sjúklingi á degi 1 skal fela í sér eftirlit með lífsmörkum eins og þúlsi, blóðþrýstingi og öndunarhraða.

Eftirlit með sjúklingum á næstu meðferðardögum eða lotum á eftir skal viðhafa svo lengi sem sjúklingurinn sýnir verulegar breytingar á lífsmörkum við inngjöf á Ceplene. Ef verulegur lágþrýstingur eða skyld einkenni koma fram í næstu meðferðarlotum skal hefja skammtalækkun og ef þörf krefur skal inngjöf fara fram á sjúkrahúsi þar til svörun við meðferð leyfir inngjöf heimafyrir.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með eitthvað af eftirfarandi: Útslagæðakvilla með einkennum, hafa, eða hafa haft ætissár í maga eða vélinda með sögu um blæðingu, klínískt mikilvægan nýrnasjúkdóm og heilablóðfall á síðustu 12 mánuðum. Þar sem við á skal íhuga samhliða meðferð með prótónupumpuhemli.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með klínískt mikilvæga sýkingu sem krefst notkunar sýklalyfja, sveppalyfja eða veiruhamlandi lyfja, eða sem hafa lokið meðferð við sýkingu innan 14 daga frá því hefja á meðferðina, nema notkun sýklalyfja og veiruhamlandi lyfja hafi verið varnandi meðferð.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með sögu um sjálfsnæmissjúkdóma (þar á meðal rauða úlfa, bólgusjúkdóm í þörmum, sóra og iktsýki).

Mælt er með að fylgst sé með rannsóknaniðurstöðum, þar á meðal hefðbundinna blóðprófa og blóðefnafræðiprófa.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem nota eftirfarandi lyf (sjá kafla 4.5):

- Beta-blokka eða önnur lyf gegn háþrýstingi.
- H₁ blokka og sefandi lyf (geðrofslyf) með H₁ viðtakablokkandi eiginleika.
- Þríhringlaga þunglyndislyf sem gætu haft H₁ og H₂ viðtakablokkandi eiginleika.
- Mónóamínóoxidasahemlar og lyf við malaríu og höfgasótt.
- Tauga- og vöðvablokkandi lyf, deyfandi verkjalyf og ýmis skuggaefni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þrátt fyrir að skammtar séu ólíkir er læknum bent á samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir IL-2, þegar það er notað samhliða Ceplene, varðandi milliverkanir lyfsins.

Ekki skal nota H₂ viðtakablokka með ímidasól-byggingu sem svipar til histamíns, t.d. címetidín, stera með almenna verkun og klónidín meðan á Ceplene meðferð stendur (sjá kafla 4.3).

Nota skal beta-blokka og önnur lyf gegn háþrýstingi með varúð við Ceplene meðferð. Samhliða notkun lyfja með eitúráhrif á hjarta eða blóðþrýstingslækkandi lyfja getur aukið eitúráhrif Ceplene.

Forðast skal H₁ viðtakablokkandi andhistamín eða sefandi lyf (geðrofslyf) með H₁ viðtakablokkandi eiginleikum sem gætu dregið úr verkun Ceplene.

Þríhringlaga þunglyndislyf geta haft H₁ og H₂ viðtakablokkandi áhrif og því skal forðast að nota þau.

Mónóamínóoxidasahemlar, lyf við malaríu og höfgasótt geta breytt umbrotum Ceplene og því skal forðast þau (sjá kafla 4.4).

Komið hefur fram að tauga- og vöðvablokkandi lyf, deyfandi verkjalyf og ýmis skuggaefni geta örvað losun innrænna histamína; því skal íhuga samlegðaráhrif Ceplene meðferðar áður en sjúkdómsgreining eða skurðaðgerð er gerð á sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri og karlar sem stunda kynlíf verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Ceplene og IL-2 stendur.

Meðganga

Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun Ceplene á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun en einungis við skammta sem hafa eituráhrif hjá móðurinni, og bentu ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Ceplene samhliða IL-2 á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort histamín berst út í brjóstamjólk hjá konum. Ekki hefur verið rannsakað hvort histamín berist út í mjólk dýra, en hjá rottum komu fram örlítill eituráhrif í upphafi hjá ungunum á spena, við skammta sem höfðu eituráhrif hjá móður (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Ceplene samhliða IL-2 við brjóstgjöf.

Upplýsingar um notkun IL-2 á meðgöngu og meðan á brjóstgjöf stendur er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir IL-2.

Frjósemi

Engin klínísk gögn liggja fyrir um áhrif Ceplene á frjósemi. Dýrarannsóknir leiddu ekki í ljós nein skaðleg áhrif á frjósemi fyrir utan örlitla lækun í tíðni hreiðrunar og lífvænlegra fóstura (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ceplene hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gjöf Ceplene getur valdið lágþrýstingi og þar með sundli, svima og óskýrri sjón. Sjúklingar skulu ekki aka eða nota vélar í minnst 1 klukkustund eftir inngjöf Ceplene.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum lyfsins

Við rannsóknir á bráðu kyrningahvítblæði (AML) kom fram að aukaverkanir tengdust í það minnsta hugsanlega IL-2 og Ceplene meðferð hjá næstum öllum sjúklingum.

Algengustu aukaverkanirnar sem koma fyrir hjá a.m.k. 30% sjúklinga sem fengu IL-2 og Ceplene (taldar upp í röð eftir lækkandi tíðni) voru: Roði, höfuðverkur, þreyta, holdgunarhnúðar á stungustað, sótthiti og roðapöt á stungustað.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem talið var að gætu að minnsta kosti hugsanlega tengst meðferð með lágum skammti af IL-2 ásamt Ceplene í rannsóknum á bráðu kyrningahvítblæði (n=280 fyrir IL-2 og Ceplene meðferð) eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir eru skilgreindar sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	sýkingar í efri öndunarvegi	Mjög algengar
	lungnabólga	Algengar
Blóð og eitlar	eósínfíklafjöld, blóðflagnafæð	Mjög algengar
	hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð	Algengar
Efnaskipti og næring	<u>lystarleysi</u>	<u>Algengar</u>
Geðræn vandamál	<u>svefnleysi</u>	Algengar
Taugakerfi	höfuðverkur, sundl, bragðtruflun	<u>Mjög algengar</u>
Hjarta	hraðtaktur	<u>Mjög algengar</u>
	hjartsláttarónot	Algengar
Æðar	roði, lágþrýstingur	<u>Mjög algengar</u>
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	hósti, mæði	<u>Mjög algengar</u>
	nefstífla	Algengar
Meltingarfæri	ógleði, meltingartruflanir, niðurgangur	Mjög algengar
	uppköst, verkur í efri hluta kviðar, munnþurrkur, magabólga, þaninn kviður	Algengar
Húð og undirhúð	útbrot	Mjög algengar
	roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, kláði	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkir, vöðvaverkir	Mjög algengar
	verkur í útlím, bakverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	holdgunarhnúður á stungustað, þreyta, sótthiti, roðapöt á stungustað, hitatilfinning, viðbrögð á stungustað, kláði á stungustað, flensulík veikindi, kuldahrollur, bólga á stungustað, eymsli á stungustað	Mjög algengar
	ofsakláði á stungustað, mar á stungustað, útbrot á stungustað, þroti á stungustað, þróttleysi, brjóstverkur	Algengar

Aðrar krabbameinsrannsóknir (langt gengið æxli)

Rannsóknir fóru fram á Ceplene og lágum skammti af IL-2 í öðrum klínískum rannsóknum með öðrum skömmtum (1,0 mg af histamín tvíhýdróklóríði tvisvar á dag) og með öðrum skammtaáætlunum með lágum skömmtum af IL-2 og interferóni alfa. Eftirfarandi aukaverkanir, sem ekki eru taldar upp að ofan, eru í það minnsta hugsanlega tengdar rannsóknarlyfinu:

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Blóð og eitlar	<u>blóðleysi</u>	Algengar
Innkirtlar	<u>skjaldvakabrestur</u>	Algengar
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst	Mjög algengar
	vessaþurrð	Algengar
Geðræn vandamál	kvíði	Mjög algengar
	þunglyndi	Algengar
Taugakerfi	<u>náladofi</u>	<u>Algengar</u>
Eyru og völundarhús	<u>svimi</u>	<u>Algengar</u>
Æðar	<u>hitakóf</u>	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>blísturshljóð við öndun</u>	<u>Algengar</u>
Meltingarfæri	<u>hægðatregða, þaninn kviður, munnbólga</u>	Algengar
Húð og undirhúð	húðþurrkur	<u>Mjög algengar</u>
Almennar aukaveranir og aukaverkanir á íkomustað	lasleiki, þjúgur í útlimum	Mjög algengar
	bandvefsaukning á stungustað, verkur	Algengar
Rannsóknarniðurstöður	þyngdartap	<u>Mjög algengar</u>

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Gjöf Ceplene, eða IL-2, með hröðu innrennsli eða í æð, í hærri skömmtum en samþykktir eru, getur ýkt aukaverkanir tengdar Ceplene.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvar, aðrir ónæmisörvar; ATC-flokkur: L03AX14.

Verkunarháttur

Ceplene/IL-2 er ónæmismedferð sem miðar að því að koma af stað eyðingu eftirlifandi kynningahvítblæðisfrumna fyrir tilstilli ónæmiskerfisins og koma þannig í veg fyrir að hvítblæði taki

sig upp að nýju. Hlutverk Ceplene er að vernda eítílfrumur, sér í lagi NK-frumur og T-frumur, sem sjá um að ónæmiskerfið eyði eftirlifandi hvítblæðisfrumum. Hlutverk IL-2 er að örva starfsemi NK-frumna og T-frumna með því að virkja eiginleika þessara frumna gegn hvítblæði og með því örva frumuskiptingarferla og fjölga þeim þannig.

Lyfhrif

Ekki er fullkomlega vitað hvernig Ceplene bætir verkun eítílfrumna gegn hvítblæði í bráðu kyrningahvítblæði; talið er að það sé með því að hindra hvarfgjörn súrefnissambönd (ROS eða radikalar sem ekki innihalda súrefni (oxygen-free-radicals)), sem mynduð eru af einkjörnungum/stórátfrumum og kyrningum. Hvarfgjörn súrefnissambönd eru þekkt fyrir að takmarka verkun eítílfrumuvirkjandi efna eins og IL-2 gegn hvítblæði með því að koma af stað starfstruflun og stýrðum frumudauða í NK-frumum og T-frumum. Ceplene hindrar NAPDH-oxidasa sem kemur af stað myndun og losun hvarfgjarnra súrefnissambanda úr átfrumum. Með því að hefta starfsemi oxidasa og minnka framleiðslu hvarfgjarnra súrefnissambanda, verndar Ceplene IL-2 virkjaðar NK-frumur og T-frumur fyrir hindrun sem hvött er af radikölum sem ekki innihalda súrefni og stýrðum frumudauða. Samhliða inngjöf Ceplene og IL-2 miðar þess vegna að því að hámarka áhrif NK-frumna og T-frumna gegn hvítblæði.

Verkun og öryggi

2 klínískar rannsóknir hafa farið fram til að meta notkun Ceplene til að viðhalda sjúkdómshléi í fullorðnum sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði. AML-1 var forrannsókn (exploratory), sem 39 sjúklingar með brátt kyrningahvítblæði í sjúkdómshléi tóku þátt í, til að ákvarða skammta og notagildi Ceplene samhliða IL-2. Niðurstöður þessarar forrannsóknar voru notaðar til að hanna og hrinda í framkvæmd fjölþjóðlegri 3. stigs rannsókn. 3. stigs slembivalrannsóknin (0201) bar Ceplene+IL-2 meðferð saman við enga meðferð hjá 261 sjúklingum í fyrsta sjúkdómshléi (CR1) og hjá öðrum 59 sjúklingum í seinni sjúkdómshléum (CR > 1) eftir að sjúkdómurinn tók sig upp að nýju. Miðgildi líftíma CR1 sjúklinga án hvítblæðis hækkadi úr 291 degi (9,7 mánuðum) í 450 daga (15 mánuði) eftir Ceplene/IL-2 meðferð miðað við enga viðhaldsmeðferð (samkvæmt meðferðaráætlun [ITT], p=0,01. n=261). Fjöldi CR1 sjúklinga sem voru lausir við hvítblæði í 3 ár var 40% eftir meðferð með Ceplene+IL-2 samanborið við 26% sjúklinga sem ekki fengu þessa meðferð (p=0,01).

Börn

Ceplene er ætlað til notkunar hjá fullorðnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfhrif hjá börnum yngri en 18 ára.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“. Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Histamín frásogast hratt eftir inndælingu undir húð. Hámarksþéttni í plasma er náð um það bil 10 mínútum eftir að innrennsli undir húð lýkur. Histamínþéttni og lyfjahvörf voru mjög breytileg milli rannsókna, sem og innan venjulegra sjálfboðaliða- og sjúklingahópa.

Dreifing

Meiri mismunur var á milli sjúklinga hvað varðaði altæka útsetningu en hjá heilbrigðum einstaklingum. Heildar altæk útsetning fyrir Ceplene var meiri hjá sjúklingum en hjá heilbrigðum

einstaklingum. Þó var þessi munur ekki tölfræðilega marktækur. Ekki er vitað hvort histamín berst yfir fylgju.

Umbrot/Brotthvarf

Brotthvarf histamíns fer fram með umbrotum í nýrum, lifur og öðrum vefjum. Helstu ensím sem taka þátt í umbrotum histamíns eru HNMT (histamín-N-metýltransferasi) og DAO (tvíamínoxidasi). Umbrotsefnin eru aðallega skilin út með þvagi. Meðalhelmingunartími hjá sjúklingum var 0,75 til 1,5 klukkustund.

Aldur eða líkamspýngd hafa engin marktæk áhrif á lyfjahvörf histamíns. Úthreinsun Ceplene er næstum því tvisvar sinnum meiri hjá konum sem leiðir af sér talsvert minni almenna útsetningu en hjá körlum.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf histamíns eru svipuð hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum með venjulega nýrnastarfsemi og hjá sjálfbodaliðum með væga, miðlungs eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi kom fram lækkun á slagbils- og þanbilsþrýstingi við histamínþéttni í plasma sem hafði enga umtalsverða blóðþrýstingslækkun í för með sér hjá öðrum einstaklingum. Því geta einstaklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi verið næmari fyrir blóðþrýstingslækkandi áhrifum utanaðkomandi histamíns en einstaklingar með eðlilega nýrnastarfsemi eða einstaklingar með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Þótt lítill munur sé á lyfjahvörfum Ceplene, eftir því hversu alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi sjúklings er, skal gæta varúðar við notkun histamíns þegar um er að ræða sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum histamíns í heilbrigðum sjálfbodaliðum miðað við sjúklinga með væga, miðlungs og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á öryggisbreytum eða lyfhrifum. Þéttni histamíns í plasma var mjög breytileg og töluvert hærrí í þeim hópum sjúklinga sem voru með miðlungs eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (miðgildi annars vegar 10 og hins vegar 5 sinnum hærra, en hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum). Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi á öllum stigum geta fengið hraðtakt eða lágþrýsting í 30-60 mínútur eftir gjöf á Ceplene+IL-2.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aðrar upplýsingar en klínískar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á erfðaefti. Áhrif í rannsóknum öðrum en klínískum sáust aðeins við útsetningu sem talin er vera það miklu meiri en hámarksútsetning hjá mönnum, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Engar rannsóknir hafa farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum Ceplene.

Histamín tvíhýdróklóríð hafði ekki vanskapandi áhrif á rottur eða kanínur við skammta sem ollu nokkur hundruð sinnum meiri útsetningu en meðferðarskammtar. Kvenkyns rottur sem fengu skammta fyrir mökun að 7. degi meðgöngu, sýndu örlytla lækkun í tíðni hreiðrunar og lífvænlegra fóstura, en án nokkurrar skammtasvörunar og innan viðmiðunarmarka samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum (historical). Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu komu fram eituráhrif hjá móður við háa skammta af histamín tvíhýdróklóríði, og hjá afkvæmunum við spenagjöf (færri lifandi afkvæmi á degi 21 miðað við spenagjöf á degi 4) en ekki eftir að spenagjöf var hætt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (til pH-stillingar)
Saltsýra (til pH-stillingar)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 ml hettuglös úr gleri af gerð I, með brómóbútýl gúmmítappa, með afrífanlegu innsiglisloki úr áli, sem innihalda 0,5 ml af lausn (0,70 ml með umframmagni).

Hver askja inniheldur 14 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ceplene

Hettuglösin innihalda 0,70 ml af lausn (með umframmagni) til að auðvelda upptöku á stökum 0,5 ml skammti.

Sjúklingar ættu að fá pólýprópýlen sprautur með loki og fyrirmæli um að draga 0,5 ml af lausn upp í sprautuna.

Skyggna skal lausnina gagnvart aðskotaögnum og litabreytingum fyrir inngjöf. Lausnin verður að vera tær og litlaus.

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Interleukín-2 (IL-2; aldesleukín)

Þynnt IL-2 (aldesleukín), sem afhent er í pólýprópýlen túberkúlín sprautum sem lokaðar eru með tappa, á að blanda með smitgát við stýrðar aðstæður í apóteki og geyma í kæli við 2°C-8°C.

Sjá leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir markaðssett IL-2 um blöndun og síðan þynningu interleukín-2 (aldesleukín) í 200µg/ml fyrir gjöf.

Leiðbeiningar fyrir afhendingu IL-2 (aldesleukín)

IL-2 (aldesleukin) á að blanda, þynna og afhenda að viðhafðri smitgát í pólýprópýlen túberkúlín sprautum sem lokaðar eru með tappa í apóteki. Miða skal skammt við þyngd sjúklingsins og er ráðlagður skammtur 16.400 a.e./kg (1 µg/kg) (sjá skammtatöflu fyrir aldesleukin hér fyrir neðan). Afhenda má sjúklingi allt að tveggja vikna birgðir af áfylltum lokuðum túberkúlín sprautum til notkunar í heimahúsi, með leiðbeiningum um að fyrir notkun eigi að geyma sprauturnar í kæli við 2°C-8°C.

Rannsóknir hafa sýnt fram á að þynnt aldesleukin (afhent í pólýprópýlen túberkúlín sprautum sem lokaðar eru með tappa) helst efnafræðilega stöðugt og sæft í allt að þrjár vikur þegar það er blandað með smitgát við stýrðar aðstæður og geymt í kæli við 2°C-8°C.

ATH: Afhending aldesleukin á að fara fram með smitgát við stýrðar aðstæður.

Afhending þynnts IL-2 (aldesleukins) fyrir hvern sjúkling

Fyrir sérhvern sjúkling er, að viðhafðri smitgát, þynnt IL-2 (aldesleukin) dregið upp í sæfða pólýprópýlen túberkúlín sprautu, sem er síðan lokað með tappa og er skammtur sjúklings miðaður við 1 µg/kg. Lágmarksrúmmál venjulegs skammts er 0,25 ml (50 µg) og hámarksrúmmál er 0,5 ml (100 µg). Skammastærð miðað við þyngd sjúklings er sýnd í töflu 3 hér fyrir neðan. Taflan sýnir einnig það rúmmál sem gefa á ef ávísað hefur verið 20% minni skömmtum.

Tafla 3: Skammtatafla fyrir IL-2 (aldesleukin)

Þyngd sjúklings (kg)	Venjulegur skammtur (µg)	Inndælingar rúmmál * (ml)	20% skammtaminnkun inndælingar rúmmál (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 til ≤60	60	0,30	0,25
>60 til ≤70	70	0,35	0,30
>70 til ≤80	80	0,40	0,30
>80 til ≤90	90	0,45	0,35
>90 to ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Rúmmál inndælingar er námundað upp að næstu 0,05 ml

**Rúmmál inndælingar sem er byggt á 20% skammtaminnkun er námundað þannig að raunveruleg skammtaminnkun getur verið breytileg frá 15%-25%.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/477/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 07/10/2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26/07/2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafinn skal greina árlega frá nýjum upplýsingum varðandi verkun og öryggi lyfsins hjá sjúklingum með brátt kyrningahvítblæði í fyrsta sjúkdómshléi sem eru meðhöndlaðir samhliða með interleukín-2 (IL-2).	Árlega, samhliða innsendingu samantektar-

	skýrslna um öryggi
--	-----------------------

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn.
histamín tvíhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 0,5 ml af lausn inniheldur 0,5 mg af histamín tvíhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf og natríumhýdroxíð og/eða saltsýra til pH-stillingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
14 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Notist eingöngu undir húð.
Dælið hægt inn á 5-15 mínútum.
Skoðið hvert hettuglas fyrir lyfjagjöf með tilliti til agna og upplitunar. Notið aðeins tæra og litlausa lausn.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/477/001/

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ceplene

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn
histamín tvíhýdróklóríð
Notist eingöngu undir húð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml stungulyf, lausn histamín tvíhýdróklóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ceplene og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ceplene
3. Hvernig nota á Ceplene
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ceplene
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ceplene og við hverju það er notað

Ceplene tilheyrir hópi svokallaðra ónæmistemprandi lyfja. Þessi lyf hjálpa ónæmiskerfi líkamans að berjast við sjúkdóma eins og krabbamein með því að styrkja náttúrulegt hlutverk ónæmiskerfisins í baráttunni gegn sjúkdómum. Virka efnið í Ceplene er histamín tvíhýdróklóríð; það er nákvæmlega eins og efni sem kemur fyrir náttúrulega í líkamanum. Það er notað ásamt litlum skömmtum af interleukín-2 (IL-2), öðru lyfi sem hjálpar ónæmiskerfinu að berjast gegn sjúkdómum eins og krabbameini.

Ceplene er notað hjá fullorðnum sjúklingum, ásamt IL-2 til meðferðar á sérstakri gerð hvítblæðis sem nefnist brátt kyrningahvítblæði (AML) sem er krabbamein í blóðmyndandi frumum beinmergsins. Það er notað til að viðhalda sjúkdómshléi (tímabili þar sem sjúkdómurinn er ekki eins alvarlegur eða greinist ekki). Ceplene ásamt IL-2 mun hjálpa ónæmiskerfinu að ráðast á eftirlifandi krabbameinsfrumur eftir fyrri krabbameinsmeðferð.

Í meðferðinni notar þú alltaf IL-2 OG Ceplene. Spyrðu lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um Ceplene eða IL-2.

2. Áður en byrjað er að nota Ceplene

Ekki má nota Ceplene

- ef þú ert með ofnæmi fyrir histamíni eða einhverjum öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan hjartakvilla.
- ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:
 - Stera eins og prednisón og dexametasón. Þeir eru notaðir til að hefta starfsemi ónæmiskerfisins (ónæmisbælandi) og draga úr bólgu.
 - Klónidín, lyf til meðferðar á háum blóðþrýstingi.
 - H₂-blokka eins og címetidín, ranitidín, famótídín eða nísatídín sem eru lyf við magasári, meltingartruflunum og brjóstsviða.
- ef þú hefur gengist undir stofnfrumuígræðslu (eins konar beinmergsígræðsla) frá frumugjafa.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Ceplene er notað.

Ekki má dæla Ceplene og IL-2 inn á sama tíma. Dæla þarf IL-2 inn fyrst. Ceplene skal svo dæla inn 1 til 3 mínútum síðar.

Dæla verður Ceplene hægt inn í vefjalag undir húðinni (inngjöf undir húð) á um það bil 5 til 15 mínútum. Hröð inndæling getur valdið skyndilegri blóðþrýstingslækkun svo þig svimar eða það líður jafnvel yfir þig.

Ceplene meðferðin hefst á lækningastofnun undir eftirliti læknis. Fylgjast verður með þér til að sjá hvernig þú bregst við meðferðinni. Læknirinn athugar blóðþrýsting, púls og lungnastarfsemi. Læknirinn athugar líka blóðið í þér á meðferðartímanum.

Ef þú hefur þjáðst af eftirfarandi kvillum verður fylgst með þér á sjúkrahúsinu næstu meðferðardagana eða meðferðarloturnar:

- blæðandi magasár,
- heilablóðfall,
- æðaþrengsli (útslagæðakvilli),
- hjartasjúkdóm (lesið „Ekki má nota Ceplene“ hér fyrir ofan ef um er að ræða alvarlega hjartasjúkdóma),
- saga um sjálfsnæmissjúkdóma (þegar ónæmiskerfið ræðst á sínar eigin líkamsfrumur, eins og rauðir úlfar, iktsýki, þarmabólga og sóri).

Ráðfærðu þig við læknum ef þú tekur önnur lyf en þau sem nefnd eru í „Notkun annarra lyfja samhliða Ceplene“ eða ef þú ert á leið í uppskurð eða sérstaka röntgenrannsókn þar sem þarf að sprauta þig.

Ef þú ert með sýkingu mun læknirinn fylgjast náið með þér. Ef þú hefur verið með sýkingu innan við 14 dögum áður en þessi meðferð hefst þar sem þú þurftir að taka lyf (sýklalyf, sveppalyf, veiruhamlandi lyf), mun læknirinn fylgjast náið með þér.

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú notar lyfið ef þú ert með nýrnvandamál. Blóðþrýstingur getur lækkað.

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú notar lyfið ef þú ert með lifrарvandamál. Hugsanlegt er að læknirinn breyti skammtinum.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með að nota Ceplene fyrir börn og unglinga þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins í þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Ceplene

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að nota Ceplene. Sum þeirra má ekki taka á meðan meðferð með Ceplene stendur yfir, eða gera þarf sérstakar varúðarráðstafanir:

- **Sterar** eins og prednisón og dexametasón. Þeir eru notaðir til að hefta starfsemi ónæmiskerfisins (ónæmisbælandi) og draga úr bólgu (sjá að ofan „Ekki má nota Ceplene“).
- **H₂-blokkar** eins og címetidín, ranitidín, famótídín eða nízatídín. Þetta eru lyf við magasári, meltingartruflunum og brjóstsviða (sjá að ofan „Ekki má nota Ceplene“).
- **Andhistamín** ofnæmislyf.
- Ákveðin **geðrofslyf** eins og klórprómazín, flúpentíxól, tórídazín, klósapín og risperidón. Þau eru notuð við meðferð geðrænna kvilla.
- **Þríhringlaga þunglyndislyf** eins og amitryptilín, imipramín, eða **mónóamínóoxidasahemlar** eins og fenelzín, ísókarboxazíð, tranýlcýprómín eða móklóbemíð. Þau eru notuð við meðferð þunglyndis.
- **Lyf gegn malaríu eða lyf notuð gegn sýkingum sem valda svefnsýki.**
- **Beta-blokkar**, eins og própranolól, metóprólól, atenólól. Þetta eru lyf við hjartaöng og hjartsláttarkvillum.
- Hvers kyns **meðferð við háum blóðþrýstingi** (til dæmis tíazíð þvagræsilyf [bendróflúazíð], ACE-hemlar [captópríl], kalsíumhemlar [nífedípín] og alfablokkar [prazósín]).

Ef þú ert á leið í **uppskurð** eða sérstaka **röntgenrannsókn** þar sem þarf að sprauta þig skaltu fyrst ganga úr skugga um að lækinn viti að þú sért að taka Ceplene. Ákveðin lyf, notuð fyrir uppskurð (til dæmis tauga- og vöðvablokkandi lyf og deyfandi verkjalyf) eða litarefni notuð við ákveðnar röntgenmyndatökur, geta haft áhrif á virkni lyfsins.

Meðganga og brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun Ceplene á meðgöngu. Því má ekki nota Ceplene og IL-2 á meðgöngu.

Bæði karlar og konur sem nota lyfið verða að nota öruggar getnaðarvarnir þar sem mikilvægt er að geta ekki barn meðan á meðferð með Ceplene og IL-2 stendur.

Það er ekki vitað hvort Ceplene skilst út í brjóstamjólk. Því má ekki nota Ceplene og IL-2 við brjóstgjöf.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Ekki skal aka eða nota vélar í klukkutíma eftir að hafa fengið Ceplene inndælingu þar sem það getur lækkað blóðþrýsting og valdið sundli, svima og sjóntruflunum. Þetta getur haft áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna vélum.

3. Hvernig nota á Ceplene

Notið Ceplene alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Þessi meðferð skal ákveðin af lækni með þekkingu á bráðu kynningahvítblæði og vera undir hans eftirliti.

Ráðlagður skammtur

Þar sem þú munt nota bæði IL-2 og Ceplene í samhliða meðferð, eru upplýsingar gefnar um skammta fyrir bæði lyfin.

Interleukín-2 (IL-2)

IL-2 er dælt tvisvar á dag undir húð (í vefjalag rétt undir húðinni) 1 til 3 mínútum fyrir inndælingu á Ceplene. Hver skammtur er reiknaður eftir líkamsþyngd þinni. Lækurinn lætur þig vita hve mikið það er og hvernig þú dælir því inn.

Ceplene

Venjulegur skammtur af Ceplene er 0,5 ml af lausn tvisvar á dag gefið inn hægt undir húð (í vefjalag rétt undir húðinni).

Ceplene skal dæla inn 1 til 3 mínútum eftir gjöf á IL-2.

Lyfjunum tveimur, IL-2 og Ceplene, er báðum dælt inn tvisvar á dag, með minnst 6 klukkustundir á milli inndælinga.

Meðferðartímabil og meðferðarhvíld

Meðferð með IL-2 og Ceplene varir í 81 vikur (rétt rúmlega 2 ár) og fer fram í meðferðarlotum.

- Fyrstu 18 vikurnar: Þú notar IL-2 og Ceplene daglega í 3 vikur, á eftir kemur 3 vikna hlé (engin meðferð).
- Næstu 63 vikurnar: Þú notar IL-2 og Ceplene daglega í 3 vikur, á eftir kemur 6 vikna hlé (engin meðferð).

Að sprauta Ceplene sjálfur/sjálf

Lækurinn mun hugsanlega ákveða að þægilegra sé að þú sprautir þig sjálfur/sjálf með IL-2 og Ceplene.

Lækurinn eða hjúkrunarfræðingur kennir þér að sprauta þig. Ekki reyna að sprauta þig nema hæfur fagaðili hafi þjálfað þig.

Mælt er með að þú hafir alltaf einhvern hjá þér við inndælingu lyfsins, t.d. fullorðinn fjölskyldumeðlim, vin eða annan umönnunaraðila sem getur hjálpað þér ef þig sundlar eða þér finnst vera að líða yfir þig.

Frekari upplýsingar um hvernig á að sprauta sig með lyfinu eru í kaflanum, „LEIÐBEININGAR FYRIR ÞÁ SEM SPRAUTA SIG SJÁLFIR MEÐ CEPLENE“.

Lækurinn ráðleggur þér hugsanlega að viðeigandi sé að nota sprautudælu til að stjórna inndælingu á Ceplene. Ef þú notar sprautudælu verður þú að fara eftir leiðbeiningum frá framleiðanda dælu og þeirri þjálfun sem lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn veita þér.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Nota verður lyfið nákvæmlega eins og mælt er fyrir um að þú gerir. Ef þú dælir af slysi meira inn af lyfinu en þér var sagt skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing án tafar.

Ef gleymist að taka Ceplene

Ekki á að taka viðbótarskammt til að bæta upp skammta sem gleymst hefur að taka. Haltu meðferðinni áfram eins og mælt er fyrir um. Ef þú hefur misst af einum skammti á meðferðardegi skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Ceplene

Ef þú vilt hætta að nota Ceplene skaltu ráðfæra þig við lækni fyrst. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú hefur hætt að nota Ceplene að eigin frumkvæði.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem komu fram þegar Ceplene var notað samkvæmt fyrirmælum í þessum fylgiseðli:

Lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur) getur verið mjög algengur og leitt til svima og yfirlíðs. Ef þú færð verulegt blóðþrýstingsfall eftir notkun Ceplene skaltu hafa tafarlaust samband við lækni eða að minnsta kosti áður en þú færð fleiri skammta af Ceplene.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri öndunarvegi (öndunarfærum)
- Fjölgun á vissri gerð hvítra blóðkorna í blóðinu (eósinfíklafjöld) og fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð).
- Höfuðverkur og sundl.
- Breytt bragðskyn (bragðtruflun).
- Hraður hjartsláttur (hraðtaktur).
- Roði.
- Hósti, öndunarörðugleikar (mæði).
- Ógleði, meltingartruflanir og niðurgangur.
- Útbrot.
- Verkir í liðum og vöðvum (liðverkir, vöðvaverkir).
- Bólgin og hnúðótt húð á stungustað, þreyta, hiti (sótthiti), roði á stungustað, hitatilfinning, viðbrögð á stungustað, kláði á stungustað, flensulík einkenni, skjálfti (kalda), bólga og verkir á stungustað.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð).
- Fækkun á ákveðinni gerð hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð).
- Bólga í lungum (lungnabólga).
- Lystarleysi (anorexia).
- Svefnleysi.
- Að finna eigin hjartslátt (hjartsláttarónot).
- Nefstífla.
- Uppköst, verkur í efri hluta kviðar (kviðverkur) og munnþurrkur.
- Bólga í maga (magabólga).

- Þaninn kviður (uppþemba).
- Óeðlilegur roði húðar (roðapöt), aukin svitamyndun (ofsvitnun), nætursviti og kláði.
- Verkur í útlimum og bakverkur.
- Ofsakláði, mar, útbrot og bólga á stungustað, máttleysi (þróttleysi) og brjóstverkur.

Aðrar aukaverkanir sem komu fram þegar Ceplene var notað í annars konar meðferð:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Húðþurrkur
- Kvíði
- Almennur lasleiki eða vanlíðan.
- Vökvaupsöfnun í líkamanum, sér í lagi fótum (bjúgur)
- Þyngdartap

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Allt hringsnýst (svimi).
- Líkami þinn framleiðir ekki til nóg týroxín, sem er hormón í líkamanum (skjaldvakabrestur).
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- Vökvaskortur í líkamanum (ofþornun).
- Þunglyndi.
- Náladofi eða dofi í húð (tilfinningarglöp).
- Hitakóf.
- Blísturshljóð við öndun.
- Hægðatregða, þaninn magi, bólginn munnur.
- Eymsli og vefjamyndun í húðinni í kringum stungustaðinn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ceplene

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Ceplene eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á miða á hettuglasi. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki frjósa.

Lausnina skal skoða með tilliti til agna og litar fyrir gjöf. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Ceplene

- Virka efnið er histamín tvíhýdróklóríð. Eitt hettuglas inniheldur 0,5 mg histamín tvíhýdróklóríð í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatn fyrir stungulyf og natríumklóríð og hugsanlega líka natríumhýdroxíð og/eða saltsýra til pH-stillingar.

Útlit Ceplene og pakkningastærðir

Ceplene er tær, litlaus vökvi. Lyfið er í hettuglasi úr gleri með gráum brómóbútýl gúmmítappa og innsiglað með bláu afrífanlegu innsiglisloki úr áli.

Ceplene er fánlegt í pakkningastærðinni 14 hettuglös í pakka.

Markaðsleyfishafi

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

LEIÐBEININGAR FYRIR ÞÁ SEM SPRAUTA SIG SJÁLFIR MEÐ CEPLENE

Þessi kafli sýnir hvernig á að sprauta sig með Ceplene.

Almennar upplýsingar um skammta og notkun Ceplene og IL-2 er að finna í kafla 3, „Hvernig nota á Ceplene“.

Lesið eftirfarandi leiðbeiningar vandlega. Mikilvægt er að reyna ekki að sprauta sig sjálfur nema hafa fengið sérstaka þjálfun til þess frá lækni eða hjúkrunarfræðingi. Ef þú ert óviss um hvernig þú átt að sprauta þig, eða hefur einhverjar spurningar, ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðing.

Ef þér finnst vera að líða yfir þig eða þig sundlar eftir inndælingar, láttu lækinn vita áður en þú sprautar þig í næsta skipti. Verið getur að lækinn vilji lengja inndælingartímann eða breyta skammtinum.

Þú þarft að sprauta þig með Ceplene og IL-2 tvisvar á dag undir húð (í vefjalag rétt undir húðinni) samkvæmt fyrirbælingum læknisins.

Alltaf skal sprauta IL-2 fyrst. Ceplene er svo dælt inn **1 til 3 mínútum síðar**.

Ekki skal blanda Ceplene saman við önnur lyf og ekki má þynna það.

Læknirinn þinn útskýrir undirbúning og inndælingu á IL-2.

Mælt er með að þú hafir **alltaf einhvern hjá þér við inndælingu Ceplene**, t.d. fullorðinn fjölskyldumeðlim, vin eða annan umönnunaraðila sem getur hjálpað þér ef þig sundlar eða finnst vera að líða yfir þig.

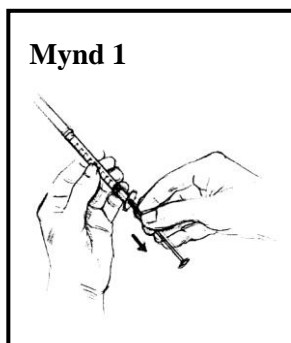
UNDIRBÚNINGUR FYRIR INNDÆLINGU MEÐ CEPLENE

Við undirbúning á Ceplene skammti þarf eftirfarandi:

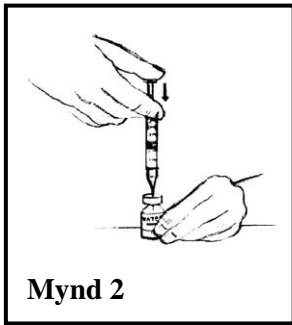
- 1 hettuglas af Ceplene lausn (0,5 ml).
- 1 smitsæfða kvarðaða sprautu með nál.
- 1 sóttþreinsandi sprittþurrku (vætta með spritti).

Aðferð

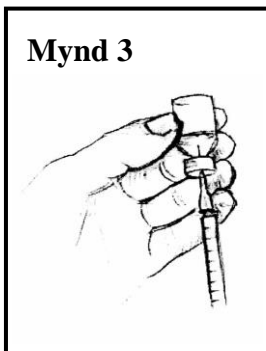
1. Takið 1 hettuglas úr öskjunni. Athugið fyrningardagsetningu (EXP) á merkimiða hettuglassins.
2. Ekki nota það ef síðasti mánaðardagur fyrningarmánaðar á umbúðum er liðinn.
3. Þvoið hendur vandlega með sápu og vatni.
4. Athugið merkimiðann aftur til að tryggja að rétt lyf sé notað. Lausnin verður að vera tær og litlaus. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef svo er ekki og notið annað hettuglas.
5. Fjarlægjið plasthettuna af hettuglasinu, svo tappinn með innri gúmmíhringnum komi í ljós.
6. Notið sprittþurrku til að hreinsa gúmmíhluta tappans. Ekki snerta tappann með höndunum.
7. Takið upp smitsæfðu sprautuna. Takið eftir kvarðanum á henni. Hver tala (0,1, 0,2, 0,3, og svo framvegis) stendur fyrir einn tíunda úr millilítra (0,1 ml). Með nálarhettuna enn á, dragið stimpilinn aftur og sogið loft upp í sprautuna að því magni (fjölda millilítra) sem læknirinn tilgreindi. **Sjá Mynd 1.**



8. Takið nálarhettuna beint af. Látið hettuglasið standa á flötu undirlagi, stingið nálinni beint í gegnum gúmmítappann inn í hettuglasið.
9. Þrýstið sprautustimplinum niður til að sprauta lofti niður í hettuglasið. **Sjá Mynd 2.**



10. Haldið á bæði hettuglasinu og sprautunni, hvolfið hettuglasinu. Lagið sprautuna til þannig að sprautunálin standi rétt út úr gúmmítappanum en sé enn í lausninni. **Sjá Mynd 3.**



11. Dragið stimpilinn hægt aftur og dragið lausnina upp í sprautuna að því magni (fjölda millilítra) sem læknirinn tilgreindi. Ef loftbólur sjást í sprautunni, þrýstið lausninni hægt aftur í hettuglasið og dragið svo lausnina inn í sprautuna á ný.
12. Fjarlægið nálin úr hettuglasinu. Ekki skal leggja sprautuna niður eða láta nálin snerta neitt.
13. Setjið hettuna aftur á nálin. Setjið sprautuna á hreint, slétt undirlag.
14. Hugsanlega er örlítið af lausn eftir í hettuglasinu. Henni þarf að skila til lyfjafræðingsins til förgunar.
Athugið: Hettuglas með Ceplene inniheldur umframmagn til að auðveldara sé að draga upp stakan 0,5 ml skammt.
15. Athugið sprautuna aftur til að tryggja að rétt magn hafið verið dregið upp í hana.
16. Takið sprautuna og fylgið „LEIÐBEININGUM UM INNDÆLINGU“ hér að neðan.

LEIÐBEININGAR UM INNDÆLINGU

Venjulega sprautar þú þig með tveimur 0,5 ml skömmtum á dag, nema læknirinn hafi tilgreint minni skammt fyrir þig.

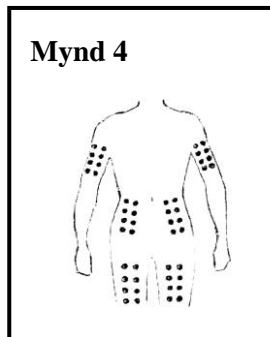
Við inndælinguna (sprautun) þarf eftirfarandi:

- 1 tilbúna sprautu með IL-2 skammtinum (sjá fylgiseðil fyrir IL-2 og skammtafyrirmæli læknisins).
- 1 tilbúna sprautu með Ceplene.
- Sprittþurrku (r).
- Tímamæli, klukku eða úr með sekúnduvísi.
- Ílát sem nálin getur ekki stungið gat á, til að farga notuðum sprautum á öruggan hátt.

Aðferð

1. Finnið þægilegan, stað með góðri lýsingu til að setjast og þar sem hægt er að leggjast aftur. Setjið tilbúna sprautu með IL-2, Ceplene og opnaða sprittþurrku innan seilingar. Í öryggisskyni er mjög mikilvægt að sitja þar sem hægt er að halla sér aftur eða leggjast út af þegar inndæling fer fram.

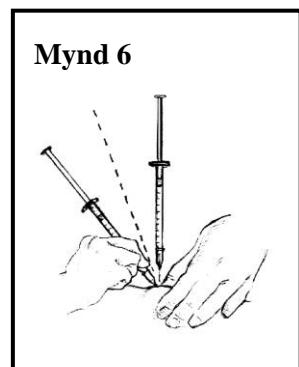
2. Sprautið IL-2 samkvæmt fyrirmælum.
3. Bíðið í 1 til 3 mínútur.
4. Finnið stað til að sprauta Ceplene. Veljið innanverð eða utanverð læri, handlegg eða maga. **Ekki má dæla Ceplene og IL-2 inn á sama svæði.** Til dæmis, ef IL-2 er dælt í vinstri handlegg er hægt að dæla Ceplene í vinstra eða hægri læri, maga eða hægri handlegg. Skiptið alltaf um inndælingarstað. Sjá **Mynd 4** fyrir mögulega inndælingarstaði.



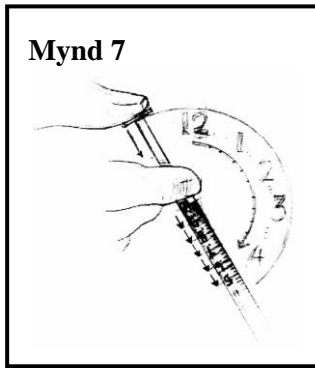
5. Tryggið að inndælingarsvæðið sér bert. Notið sprittþurrku til að hreinsa það. Látið svæðið þorna í 10 sekúndur.
6. Klípið hluta af hreinsuðu húðinni milli þumals og vísifingurs, án þess að kreista það. Sjá **Mynd 5**.



7. Haldið nálinni annað hvort lárétt (90°) eða í 45° horni að húðinni og stingið henni undir húðina eins langt og hún gengur í einni, snöggri hreyfingu. Nálin þarf að ganga undir húðina en ekki í blóðæðar fyrir neðan hana. Sjá **Mynd 6**.



8. Dragið stimpilinn aðeins til baka. **Ef blóð kemur upp í sprautuna, ekki dæla Ceplene því nálin hefur farið inn í æð.** Dragið nálina út og fargið sprautunni samkvæmt fyrirmælum. Náið í nýjan skammt og hefjið ferlið á ný, jafnvel þótt 3 mínútur séu liðnar frá inndælingu IL-2.
9. Takið eftir kvarðanum á hverri sprautu. Hver tala (0,1, 0,2, 0,3, og svo framvegis) stendur fyrir einn tíunda úr millilítra (0,1 ml).
10. Þrýstið sprautustimplinum niður og sprautið einum tíunda úr millilítra (0,1 ml) á mínútu, eða hægar ef lækirinn gefur fyrirmæli um það. Sjá **Mynd 7**.



11. **Aldrei sprauta Ceplene hraðar eða öllu í einu.**
12. Þegar sprautan er tóm, skal draga nálin úr húðinni.
13. Þrýstið létt á stungustaðinn með sprittþurrkunni án þess að nudda.
14. **Sitjið eða liggið fyrir í 20 mínútur** eftir inndælingu með Ceplene.
15. Fargið sprautunni í ílát sem nálin getur ekki stungið gat á samkvæmt fyrirmælum.