

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een injectieflacon met 0,5 ml oplossing bevat 0,5 mg histaminedihydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Onderhoudstherapie met Ceplene is geïndiceerd voor volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste remissie, die concomitant met interleukine-2 (IL-2) worden behandeld. De werkzaamheid van Ceplene is bij patiënten ouder dan 60 jaar niet ten volle aangetoond.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Onderhoudstherapie met Ceplene dient te worden toegediend nadat de consolidatietherapie is afgerond bij patiënten die concomitant met IL-2 worden behandeld, onder supervisie van een arts die ervaren is in de behandeling van acute myeloïde leukemie.

Dosering

Voor doseringsinstructies voor Ceplene in combinatie met IL-2, zie de dosering hieronder.

#### Interleukine-2 (IL-2)

IL-2 wordt twee maal per dag als subcutane injectie toegediend, 1 tot 3 minuten vóór de toediening van Ceplene; iedere IL-2 dosis is 16,400 IE/kg (1µg/kg).

Interleukine-2 (IL-2) is commercieel beschikbaar als een recombinant IL-2; aldesleukine. Het uitvullen en de bewaarcondities in rubriek 6.6 zijn specifiek voor aldesleukine.

## Ceplene

0,5 ml oplossing is voldoende voor één dosis (zie rubriek 6.6).

Ceplene wordt 1 tot 3 minuten na elke injectie van IL-2 toegediend. Elke dosis Ceplene van 0,5 ml wordt langzaam geïnjecteerd, gedurende 5-15 minuten.

### *Behandelingscycli*

Ceplene en IL-2 worden gedurende 10 behandelingscycli toegediend: elke cyclus bestaat uit een behandelingsperiode van 21 dagen (3 weken), gevolgd door een behandelingsvrije periode van 3 of 6 weken.

Voor de cycli 1-3 bestaat elke cyclus uit 3 weken van behandeling, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 3 weken. Voor de cycli 4-10 bestaat elke cyclus uit 3 weken van behandeling, gevolgd door een behandelingsvrije periode van 6 weken.

Het aanbevolen doseringsschema wordt in tabel 1 en 2 weergegeven.

**Tabel 1:** Voor behandelingscyclus 1-3 met Ceplene en IL-2

Weeknummer (w)*			Behandeling*
Cyclus 1	Cyclus 2	Cyclus 3	
w.1 tot w.3 (dag 1-21)	w.7 tot w.9 (dag 1-21)	w.13 tot w.15 (dag 1-21)	IL-2 16 400 IE/kg, gevolgd door 0,5 ml Ceplene. Tweemaal daags.
w.4 tot w.6	w.10 tot w.12	w.16 tot w.18	Behandelingsvrij (3 weken)

\*zie dosisaanpassing voor de voorwaarden voor bijstelling van de dosis en het doseringsschema

**Tabel 2:** Voor behandelingscycli 4-10 met Ceplene en IL-2: hetzelfde als voor tabel 1 hierboven, met uitzondering van het aantal cycli en de duur van de rustperioden

Weeknummer (w)*							Behandeling*
Cycli							
4	5	6	7	8	9	10	
w.19 tot w.21	w.28 tot w.30	w.37 tot w.39	w.46 tot w.48	w.55 tot w.57	w.64 tot w.66	w.73 tot w.75	IL-2 16 400 IE/kg, gevolgd door 0,5 ml Ceplene. Tweemaal daags.
w.22 tot w.27	w.31 tot w.36	w.40 tot w.45	w.49 tot w.54	w.58 tot w.63	w.67 tot w.72	w.76 tot w.81	Behandelingsvrij (6 weken)

\* zie dosisaanpassing voor de voorwaarden voor bijstelling van de dosis en het doseringsschema

## Dosisaanpassing

De patiënten moeten worden gemonitord op de verwachte symptomatische bijwerkingen en laboratoriumveranderingen die met deze behandeling gepaard gaan. De doses van Ceplene en IL-2 dienen te worden aangepast indien dat nodig is op grond van de mate waarin de individuele patiënt de behandeling verdraagt. Aanbevolen wordt om de dosisaanpassingen vroeg in de behandeling toe te passen. De dosisverlagingen kunnen tijdelijk of blijvend zijn.

Indien Ceplene-gerelateerde toxiciteit optreedt (zoals hypotensie, hoofdpijn), kan de injectietijd van 5 minuten tot maximaal 15 minuten worden verhoogd.

*Voor patiënten die een toxische reactie graad 1 ontwikkelen*

Verandering van de dosis wordt niet aanbevolen, behalve voor neurologische toxiciteit graad 1 en gegeneraliseerde toxische dermatitis graad 1. Zie voor de dosisaanbevelingen voor deze graad 1-toxiciteitsreacties de betreffende rubriek hieronder:

*Voor patiënten die neurologische toxiciteit graad 1-4 ontwikkelen*

- Voor toxiciteit graad 1 tot 3 dient de behandeling te worden gestaakt totdat toxiciteit graad 0 is bereikt. Daarna dient de behandeling te worden hervat met een dosisverlaging van 20% voor zowel Ceplene als IL-2.
- Voor toxiciteit graad 4 dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

*Voor patiënten die gegeneraliseerde toxische dermatitis graad 1-4 ontwikkelen*

- Voor graad 1-toxiciteit dient de behandeling 48 uur of totdat alle symptomen zijn verdwenen te worden uitgesteld. De behandeling dient daarna te worden hervat met de volledige dosis Ceplene, maar met een IL-2-dosis die 20% is verlaagd.
- Voor graad 2-toxiciteit dient de IL-2-dosis met 50% te worden verlaagd en mag de IL-2-dosis alleen weer tot de volledige dosis worden verhoogd als de symptomen niet terugkeren. De Ceplene- en IL-2-doses moeten met een tussenpoos van 60 minuten worden toegediend, wat gedurende de hele behandeling moet worden volgehouden.
- Voor graad 3- en 4 toxiciteit dient de behandeling te worden gestaakt en mag die pas weer worden hervat als de bijwerkingen zijn verdwenen. De behandeling mag pas worden hervat na afweging van de baten en het risico voor de patiënt.

*Voor patiënten die toxiciteit graad 2 (waaronder hartfunctie-, renale en levertoxiciteit) ontwikkelen*

- De behandeling dient te worden gestaakt totdat de toxische reactie naar graad 1 is teruggekeerd.
- De tijdsduur van de injectie van de dosis Ceplene dient tot maximaal 15 minuten te worden verlengd.
- Voor cardiale, lever- en niertoxiciteit dient de dosis van zowel Ceplene als van IL-2 met 20% te worden verlaagd.

*Voor patiënten die toxiciteit graad 3 en 4 (waaronder hypotensie, aritmie) ontwikkelen*

- De behandeling dient te worden gestaakt totdat de toxische reactie is verdwenen. Er kan worden overwogen maximaal een behandelingscyclus te stoppen om toxische reacties graad 3 en 4 te laten herstellen.

*Voor persisterende hypotensie, hoofdpijn, aritmie, en cardiale, hepatische en renale toxiciteit*

- De tijdsduur van de injectie van de dosis Ceplene dient tot maximaal 15 minuten te worden verlengd.
- De dosis van zowel Ceplene als IL-2 dient met 20% te worden verlaagd.

*Koorts*

- IL-2 kan 24 uur worden gestaakt, waarna er weer mee wordt beginnen in een 20% lagere dosis.

*Afwijkend aantal witte bloedcellen*

- De IL-2-dosis kan voor de resterende duur van de behandelingscyclus met 20% worden verlaagd, en als het aantal witte bloedcellen bij de volgende cyclus weer afwijkend is, wordt een blijvende verlaging van de IL-2-dosis aanbevolen.

*Gelokaliseerde toxische dermatitis*

- De behandeling dient te worden gestaakt totdat de symptomen zijn verdwenen. De behandeling kan worden hervat door Ceplene in de volledige dosis en IL-2 in een 50% lagere dosis toe te dienen.

*Speciale populaties*

## *Ouderen*

De werkzaamheid van Ceplene is niet ten volle aangetoond bij patiënten ouder dan 60 jaar.

## *Verminderde nierfunctie*

Patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen gevoeliger zijn voor de bloeddrukverlagende werking van Ceplene. Hoewel de mate van nierfunctieverlechtering geen aantoonbaar effect op de farmacokinetische kenmerken van Ceplene heeft, is voorzichtigheid geboden wanneer Ceplene wordt toegediend aan patiënten met een sterke nierfunctievermindering. Normaliter hoeft de dosis Ceplene echter niet te worden verlaagd bij patiënten met een slechte nierfunctie.

## *Verminderde leverfunctie*

Ceplene dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De plasmaspiegel van Ceplene is verhoogd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis, en bij deze patiëntengroep komen tachycardie en lage bloeddruk na toediening van Ceplene in het algemeen vaker voor dan bij patiënten met een normale of licht verminderde leverfunctie. De plasmaspiegel van het geneesmiddel was echter niet voorspellend voor bijwerkingen, en de effecten hadden geen nauwe relatie met de blootstelling aan het geneesmiddel. Normaliter hoeft de dosis Ceplene niet te worden verlaagd bij patiënten met een verminderde leverfunctie, maar voorzichtigheid is bij deze patiënten aangewezen.

## *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ceplene bij kinderen onder de 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Ceplene is uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Ceplene dient 1 tot 3 minuten nadat de subcutane toediening van IL-2 is voltooid, te worden toegediend door middel van een langzame, subcutane injectie met een snelheid die niet hoger is dan 0,1 ml (0,1 mg histaminedihydrochloride) per minuut. De gebruikelijke tijdsduur voor de toediening van een dosis van 0,5 ml Ceplene is 5 minuten. Om potentiële bijwerkingen te verminderen kan de toedieningstijd tot maximaal 15 minuten worden verlengd (zie hieronder). Ceplene kan via een spuitpomp voor ambulante infusie worden toegediend dan wel door gereguleerde manuele subcutane injectie middels een spuit met een tijdmechanisme.

De eerste dosis Ceplene en IL-2 op dag 1 van de eerste behandelingscyclus moet in de kliniek onder rechtstreeks toezicht van een arts worden toegediend. De bewaking van de patiënt op dag 1 dient de vitale functies, waaronder de pols, bloeddruk en ademhalingsnelheid, te omvatten. Indien een beduidende verandering van de vitale functies bij de patiënt optreedt, dient de arts de toestand van de patiënt te evalueren en moet de bewaking van de vitale functies worden gecontinueerd; ook tijdens de volgende behandelingen moeten deze patiënten worden bewaakt.

Patiënten die er blijk van hebben gegeven dat ze de noodzakelijke voorzorgsmaatregelen goed begrijpen en die een goede injectievaardigheid hebben laten zien, kunnen thuis zelf de volgende injecties van Ceplene toedienen.

De injecties dienen bij voorkeur onder toezicht plaats te vinden, in aanwezigheid van een volwassen familielid, vriend of een andere zorgverlener, die in staat is om adequaat te reageren mochten zich klachten en bevindingen van hypotensie voordoen.

De voorkeursplaatsen voor de injectie zijn de dijen en de buik. Ceplene mag niet in hetzelfde anatomische gebied als IL-2 worden geïnjecteerd.

De tweemaal daagse toediening van IL-2 en Ceplene moet met een tussenpoos van minstens 6 uur plaatsvinden. De patiënten moeten na de Ceplene-injectie 20 minuten rustig blijven zitten of liggen.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie de SmPC van het commercieel beschikbare IL-2.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een substantieel tekortschietende hartfunctie, bijvoorbeeld NYHA-klasse III/IV.
- Patiënten die met systemische steroïden, clonidine en H<sub>2</sub>-blokkerende middelen worden behandeld.
- Patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan.
- Tijdens de zwangerschap.
- Wanneer borstvoeding wordt gegeven.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ceplene dient 1 tot 3 minuten na toediening van IL-2 te worden gegeven, maar niet gelijktijdig. Snelle subcutane injecties of injecties in een vasculaire ruimte kunnen tot ernstige hypotensie, tachycardie of syncope leiden.

Behandeling met Ceplene in combinatie met IL-2 dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een slecht gecompenseerde hartfunctie. Bij patiënten met cardiaal lijden moeten de ventriculaire ejectiefraction en wandfunctie worden geëvalueerd middels echocardiografie of een stresstest met een nucleair geneesmiddel; daarna moeten deze patiënten met voorzichtigheid worden behandeld.

Tijdens de behandeling dienen de patiënten te worden gemonitord op mogelijke klinische complicaties als gevolg van hypotensie of hypovolemie. Op dag 1 van de eerste behandelingscyclus moet Ceplene in de kliniek onder toezicht van de arts worden toegediend. De bewaking van de patiënt op dag 1 dient de vitale functies, waaronder pols, bloeddruk en ademhalingsnelheid, te omvatten.

Bewaking van de patiënt tijdens de volgende behandelingsdagen of -cycli dient plaats te vinden zolang er beduidende veranderingen van de vitale functies tijdens de toediening van Ceplene blijven optreden bij de patiënt. Indien in de volgende behandelingscycli aanmerkelijke hypotensie of daarmee samenhangende symptomen wordt gezien, moet een dosisverlaging worden ingesteld en indien nodig moet de dosis in het ziekenhuis worden toegediend, totdat de reacties op de behandeling thuistoediening mogelijk maken.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een van de volgende verschijnselen: symptomatisch perifeer arterieel lijden, momenteel of in het verleden peptisch of oesofageaal ulcuslijden met een bloedingsgeschiedenis, klinisch significant nierlijden en beroerte binnen de laatste 12 maanden. Indien toepasselijk moet concomitante behandeling met een protonpompremmer worden overwogen.

Patiënten met een klinisch significante infectie waarvoor het gebruik van een antibioticum, antimycoticum of een antiviraal middel nodig is, en patiënten die binnen 14 dagen voor het begin van de behandeling een anti-infectieuze behandeling hebben voltooid, moeten met voorzichtigheid worden behandeld, tenzij de antibiotica en antivirale middelen voor profylactische doeleinden werden gebruikt.

Patiënten met een auto-immuunziekte (waaronder systemische lupus, inflammatoire darmziekte, psoriasis en reumatoïde artritis) in de voorgeschiedenis dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Aanbevolen wordt om de uitslagen van laboratoriumtests, waaronder standaard hematologische en bloedchemietests, regelmatig te controleren.

Patiënten die de volgende geneesmiddelen krijgen, moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.5):

- Bètablokkers of andere antihypertensiva.
- H<sub>1</sub>-blokkerende middelen en neuroleptica (antipsychotica) met H<sub>1</sub>-receptorblokkerende eigenschappen.
- Tricyclische antidepressiva die H<sub>1</sub>- en H<sub>2</sub>-receptorblokkerende eigenschappen kunnen hebben.
- Monoamineoxidaseremmers en middelen tegen malaria en trypanosomiasis.
- Neuromusculair blokkerende middelen, narcotische analgetica en diverse contrastmiddelen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Omdat de dosering verschilt wanneer Ceplene in combinatie met IL-2 wordt gebruikt, moeten artsen ook de Samenvatting van de productkenmerken voor IL-2 raadplegen en met de betreffende geneesmiddelinteracties rekening houden.

H<sub>2</sub>-receptorantagonisten met een imidazolstructuur die overeenkomt met die van histamine, zoals cimetidine, systemische steroïden en clonidine, mogen niet worden gebruikt tijdens behandeling met Ceplene (zie rubriek 4.3).

Bètablokkers en andere antihypertensiva dienen tijdens behandeling met Ceplene met voorzichtigheid te worden gebruikt. Concomitante toediening van geneesmiddelen met cardiotoxische of bloeddrukverlagende effecten kunnen de toxiciteit van Ceplene vergroten.

H<sub>1</sub>-receptorblokkerende antihistaminica of neuroleptica (antipsychotica) met H<sub>1</sub>-receptorblokkerende eigenschappen die de werkzaamheid van Ceplene zouden kunnen verminderen, moeten worden vermeden.

Tricyclische antidepressiva kunnen H<sub>1</sub>- en H<sub>2</sub>-receptorblokkerende eigenschappen hebben en moeten eveneens worden vermeden.

Monoamineoxidaseremmer en middelen die werkzaam zijn tegen malaria en trypanosomiasis, kunnen het metabolisme van Ceplene veranderen en moeten worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Er is waargenomen dat neuromusculair blokkerende middelen, narcotische analgetica en diverse contrastmiddelen tot het vrijkomen van endogene histamine kunnen leiden; daarom dient de additieve werking van behandeling met Ceplene bij patiënten die diagnostische of chirurgische procedures moeten ondergaan, vóór de procedure te worden afgewogen (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en seksueel actieve mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met Ceplene en IL-2.

##### Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootstelling aan Ceplene tijdens de zwangerschap. Dierstudies lieten reproductieve toxiciteit zien, maar alleen in maternotoxische doses, en wezen niet op rechtstreeks schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Ceplene in combinatie met IL-2 mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of histamine bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren is niet onderzocht of histamine in de melk wordt uitgescheiden, maar in maternotoxische doses bij ratten, toonden de nakomelingen lichte toxiciteit tijdens de vroege lactatieperiode (zie rubriek 5.3). Ceplene in combinatie met IL-2 mag niet worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven.

Zie de samenvatting van de productkenmerken van IL-2 voor informatie met betrekking tot zwangerschap en borstvoeding bij IL-2.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van Ceplene op de fertiliteit. Uit dieronderzoek zijn geen negatieve effecten op de fertiliteit gebleken, behoudens een lichte verlaging van het aantal innestelingen en levensvatbare foetussen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ceplene heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Toediening van Ceplene kan hypotensie veroorzaken en kan leiden tot duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en wazig zien. Patiënten mogen tot minstens 1 uur nadat ze Ceplene hebben gekregen geen auto besturen of een machine bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij bijna alle patiënten die deelnamen aan studies bij AML, werden bijwerkingen gerapporteerd die op zijn minst mogelijk verband hielden met de behandeling met IL-2 en Ceplene.

De meest voorkomende bijwerkingen die door 30% of meer van de patiënten werden ervaren die IL-2 en Ceplene kregen, waren (in afnemende volgorde van frequentie): flushing, hoofdpijn, vermoeidheid, granuloom op de injectieplaats, koorts en erythem op de injectieplaats.



### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die minstens mogelijk gerelateerd werden geacht aan de toediening van een lage dosis IL-2 met Ceplene in AML-studies (n = 280 voor de behandelingsarm die IL-2 en Ceplene kreeg), worden hieronder per lichaamssysteem/orgaan aangegeven. Binnen iedere frequentiegroep zijn de ongewenste effecten naar afnemende ernst gerangschikt. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	bovensteluchtweginfecties	Zeer vaak
	pneumonie	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	eosinofilie, trombocytopenie	Zeer vaak
	leukopenie, neutropenie	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie	Vaak
Psychische stoornissen	slapeloosheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie	Zeer vaak
Hartaandoeningen	tachycardie	Zeer vaak
	hartkloppingen	Vaak
Bloedvataandoeningen	flushing, hypotensie	Zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten, dyspneu	Zeer vaak
	verstopte neus	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid, dyspepsie, diarree	Zeer vaak
	braken, pijn in bovenbuik, droge mond, gastritis, opgezette buik	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag	Zeer vaak
	erytheem, overdadig zweten, nachtzweten, jeuk	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	artralgie, myalgie	Zeer vaak
	pijn in de ledematen, rugpijn	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	granuloom op injectieplaats, moeheid, koorts, erytheem op injectieplaats, het warm hebben, reactie op injectieplaats, jeuk op injectieplaats, influenza-achtige ziekte, koude rillingen, ontsteking op injectieplaats, pijn op injectieplaats	Zeer vaak
	urticaria op injectieplaats, blauwe plek op injectieplaats, uitslag op injectieplaats,	Vaak

	zwellings van injectieplaats, zwakte, borstpijn	
--	---	--

#### Andere oncologische studies (bij vergevorderde tumoren)

Ceplene en een lage dosis IL-2 zijn in andere klinische studies onderzocht in een andere dosis (1 mg histaminedihydrochloride, tweemaal per dag) en met verschillende doseringsschema's van IL-2 en interferon alfa. De volgende bijwerkingen, die hierboven niet zijn vermeld, waren op zijn minst mogelijk gerelateerd aan de studiemedicatie:

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie	Vaak
Endocriene aandoeningen	hypothyroïdie	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust	Zeer vaak
	dehydratie	Vaak
Psychische stoornissen	angst	Zeer vaak
	depressie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	paresthesie	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	draaiduizeligheid	Vaak
Bloedvataandoeningen	opvliegers	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	piepende ademhaling	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	obstipatie, opgezette buik, stomatitis	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	droge huid	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	malaise, perifeer oedeem	Zeer vaak
	fibrose op injectieplaats, pijn	Vaak
Onderzoek	lichaamsgewicht afgenomen	Zeer vaak

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

Toediening van Ceplene of IL-2 door snelle infusie of in vasculaire ruimtes, in hogere doses dan de goedgekeurde, kunnen de bijwerkingen die met Ceplene verband houden, verergeren.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immuunstimulantia, overige immuunstimulantia; ATC code: L03AX14.

Werkingsmechanisme

Ceplene/IL-2 is een immunotherapie die tot doel heeft een immuungemedieerde vernietiging van residuale myeloïde leukemische cellen te induceren en daarmee een relaps van leukemie te voorkomen. De functie van Ceplene is het beschermen van lymfocyten, met name NK-cellen en T-cellen, die voor de immuungemedieerde vernietiging van residuale leukemische cellen verantwoordelijk zijn. IL-2 heeft tot taak de functies van NK-cellen en T-cellen te stimuleren door de antileukemische eigenschappen van deze cellen te activeren en door de populatie van deze cellen te vergroten door proliferatie van de celcyclus te induceren.

Farmacodynamische effecten

Het mechanisme waardoor Ceplene de antileukemische functie van de lymfocyten bij AML verbetert, is niet helemaal duidelijk; gedacht wordt dat het berust op remming van reactieve zuurstofsoorten (ROS'en of "vrije zuurstofradicalen"), die door monocyten/macrofagen en granulocyten worden gesynthetiseerd. Het is bekend dat ROS'en de antileukemische effecten van lymfocytactiverende middelen als IL-2 remmen door disfunctie en apoptotische celdood van de NK-cellen en T-cellen uit te lokken. Ceplene remt NAPDH-oxidase, dat de vorming en afgifte van ROS'en uit fagocyten in gang zet. Door de functie van dit oxidase te remmen en de productie van ROS'en te verlagen, beschermt Ceplene door IL-2 geactiveerde NK-cellen en T-cellen tegen de door vrije zuurstofradicalen geïnduceerde remming en apoptose. Concomitante toediening van Ceplene en IL-2 is dan ook bedoeld om de antileukemische functies van NK-cellen en T-cellen te optimaliseren.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee klinische studies gedaan waarin het gebruik van Ceplene voor de instandhouding van een remissie werd geëvalueerd bij volwassen AML-patiënten. Studie AML-1 was verkennend. Er werden 39 AML-patiënten geïnccludeerd die in remissie waren, en de studie was bedoeld om de dosis en haalbaarheid te bepalen van concomitante toediening van Ceplene en IL-2. De resultaten van deze pilotstudie werden gebruikt om een multinationale fase III-studie te ontwerpen en implementeren. In de gerandomiseerde fase III-trial (0201) werd Ceplene+IL-2-behandeling vergeleken met "geen behandeling" bij 261 patiënten in eerste remissie (CR1) en bij nog eens 59 patiënten die na een relaps in een volgende remissie waren (CR > 1). Voor CR1-patiënten nam de mediane duur van de leukemievrije overleving van 291 dagen (9,7 maanden) toe tot 450 dagen (15 maanden) na Ceplene/IL-2 in vergelijking met de patiënten die geen onderhoudsbehandeling kregen ("intention to treat" [ITT]; p = 0,01; n = 261). Het aantal CR1-patiënten dat 3 jaar leukemievrij bleef, was 40% na Ceplene+IL-2 versus 26% bij de patiënten die deze behandeling niet kregen (p = 0,01).

#### Pediatrische patiënten

Ceplene is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacodynamische eigenschappen bij kinderen onder de 18 jaar.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder "uitzonderlijke omstandigheden". Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte, niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelen Bureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zo nodig zal deze Samenvatting van de productkenmerken worden aangepast.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### Absorptie

Histamine wordt na subcutane injectie snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 10 minuten na beëindiging van de subcutane infusie bereikt. Er zijn grote verschillen in de histamineconcentraties en farmacokinetiek tussen de studies, alsook binnen de normale vrijwilligers en de patiëntgroepen.

### Distributie

Patiënten toonden een hogere mate van variabiliteit in systemische blootstelling dan gezonde proefpersonen. Systemische blootstelling aan Ceplene was over het algemeen groter in patiënten dan in gezonde proefpersonen. Het verschil was echter niet statistisch significant.

Het is niet bekend of histamine de placenta passeert.

### Biotransformatie/Eliminatie

Histamine wordt uitgescheiden via de nieren, lever en andere weefsels. De belangrijkste enzymen die een rol spelen bij het metabolisme van histamine, zijn HNMT (histamine-N-methyltransferase) en DAO (diamineoxidase). De metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De gemiddelde halfwaardetijd was bij patiënten 0,75 tot 1,5 uur.

Leeftijd en gewicht hebben geen significante effecten op de farmacokinetische eigenschappen van histamine. De klaring van Ceplene is bij vrouwen bijna tweemaal zo hoog als bij mannen, met een aanzienlijk lagere systemische blootstelling als gevolg.

### Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van histamine is bij gezonde vrijwilligers met een normale nierfunctie gelijk aan die bij vrijwilligers met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis was er een daling van de systolische en diastolische bloeddruk bij plasmaconcentraties van histamine die bij andere proefpersonen geen waarneembare bloeddrukdaling veroorzaakten. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn dus wellicht gevoeliger voor de bloeddrukverlagende effecten van exogeen toegediende histamine dan patiënten met een normale nierfunctie of patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Hoewel de mate van nierfunctievermindering weinig effect op de farmacokinetiek van histamine heeft, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van histamine aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

### Verminderde leverfunctie

Er werd een studie gedaan om de farmacokinetiek van histamine bij normale vrijwilligers versus patiënten met een licht, matig en sterk verminderde leverfunctie te bepalen. Er waren geen klinisch significante verschillen in de veiligheidsparameters of de farmacodynamiek. De plasmaconcentraties van histamine waren zeer wisselend en waren in de patiëntgroepen met matige en ernstige leverfunctievermindering aanzienlijk hoger (mediaan respectievelijk 10 en 5 keer hoger dan bij de normale vrijwilligers). Patiënten met een verminderde leverfunctie in alle graden van ernst kunnen gedurende 30-60 minuten na de toediening van Ceplene+IL-2 tachycardie en hypotensie krijgen.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en lokale verdraagzaamheid. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt duidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens

wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Er geen zijn carcinogeniciteitsstudies gedaan met Ceplene.

Histaminedihydrochloride was bij ratten en konijnen niet teratogeen in doses die tot een systemische blootstelling leidden die verscheidene honderden keren groter was dan de klinische blootstelling. Bij vrouwelijke ratten die de stof vóór de paring tot dag 7 van de dracht kregen, werd een licht verminderd aantal implantaties en levensvatbare foetussen gezien, maar zonder dat er een dosis-responsrelatie was en binnen de grenswaarden van historische controlegegevens. In de peri- en postnatale ontwikkelingsstudie veroorzaakten hoge doses histaminedihydrochloride maternale toxiciteit, en toonden de nakomelingen tijdens de lactatieperiode toxiciteit (minder levende jongen op dag 21 in vergelijking met lactatie op dag 4), maar niet na het spenen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumhydroxide (voor correctie van de pH)  
Zoutzuur (voor correctie van de pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen, oplosmiddelen of infusie-oplossingen worden gemengd.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet invriezen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen type I-injectieflacon van 2 ml, met een bromobutylrubberen stop en een “flip-off” verzegeling van aluminium, die 0,5 ml oplossing (0,70 ml inclusief overvulling) bevat.

Elke kartonnen doos bevat 14 injectieflacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

#### Ceplene

De injectieflacons bevatten 0,70 ml (inclusief overvulling), om de dosisextractie van één dosis van 0,5 ml te vergemakkelijken).

De patiënten moeten voorzien worden van met een dop voorziene polypropyleenspuiten en worden geïnstrueerd om 0,5 ml oplossing in de spuit op te trekken.

De oplossing moet voor de toediening visueel worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Interleukine-2 (IL-2; aldesleukine)

Verdund IL-2 (aldesleukine), uitgevuld in polypropyleen tuberculine-spuiten met dop, moet door de apotheek in een gecontroleerde aseptische omgeving worden bereid en in de koelkast bij 2°C – 8°C worden bewaard.

Voor de initiële **reconstitutie** en daaropvolgende verdunning naar 200 µg/ml van IL-2 (aldesleukine) voor toediening, zie de Samenvatting van de productkenmerken van commercieel beschikbaar IL-2.

#### *Instructies voor het uitvullen van IL-2 (aldesleukine)*

IL-2 (aldesleukine) moet door de apotheek aseptisch worden gereconstitueerd, verdund en uitgevuld in polypropyleen tuberculine-spuiten met dop, gebaseerd op het gewicht van de individuele patiënt (zie onderstaande toedieningstabel voor aldesleukine) met de aanbevolen dosis van 16.400 IE/kg (1 µg/kg). De patiënten kunnen worden voorzien van een voorraad voorgevulde tuberculine-spuiten met dop voor maximaal 2 weken om thuis toe te dienen, met de instructie dat de spuiten voordat zij worden gebruikt in de koelkast bij 2°C– 8°C worden bewaard.

Studies hebben een chemische stabiliteit en steriliteit van verdund aldesleukine (uitgevuld in polypropyleen tuberculine-spuiten met dop) van maximaal 3 weken aangetoond, na bereiding in een gecontroleerde aseptische omgeving en gekoeld bewaard bij 2°C– 8°C.

OPMERKING: het uitvullen van aldesleukine moet onder gecontroleerde aseptische omstandigheden plaatsvinden.

#### *Uitvullen van verdund IL-2 (aldesleukine) per patiënt*

Voor iedere patiënt wordt het verdunde IL-2 (aldesleukine) opgezogen in steriele polypropyleen tuberculine-spuiten en afgesloten met een dop in een dosis van 1 µg/kg, met een minimum standaard doseringsvolume van 0,25 ml (50 µg) en een maximale dosis van 0,5 ml (100 µg). Onderstaande tabel 3 geeft de toedieningsvolumes gebaseerd op het gewicht van de patiënt aan. Deze tabel geeft ook het benodigde volume aan wanneer een dosisverlaging van 20% wordt voorgeschreven.

**Tabel 3: Toedieningstabel van IL-2 (aldesleukine)**

<b>Gewicht van de patiënt (kg)</b>	<b>Standaarddosis (µg)</b>	<b>Injectievolume* (ml)</b>	<b>20% Dosisverlaging injectievolume (ml**)</b>
<b>≤50</b>	<b>50</b>	<b>0,25</b>	<b>0,20</b>
<b>&gt;50 tot ≤60</b>	<b>60</b>	<b>0,30</b>	<b>0,25</b>
<b>&gt;60 tot ≤70</b>	<b>70</b>	<b>0,35</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;70 tot ≤80</b>	<b>80</b>	<b>0,40</b>	<b>0,30</b>
<b>&gt;80 tot ≤90</b>	<b>90</b>	<b>0,45</b>	<b>0,35</b>
<b>&gt;90 tot ≤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>

\* Injectievolume afgerond op de dichtstbijzijnde 0,05 ml

\*\* Injectievolumes gebaseerd op 20% verlaging zijn afgerond, dus de werkelijke dosisverlagingen variëren van 15%-25%

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**Noventia  
Pharma srl  
Via Carlo PISACANE 31  
I-47121 Forli (FC)  
Italië

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/477/001

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07/10/2008

Datum van laatste verlenging: 26/08/2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C ANDERE VOORWAARDEN EN VERPLICHTINGEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

## **E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
De vergunninghouder zal jaarlijkse updates verschaffen over nieuwe gegevens met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel bij patiënten met acute myeloïde leukemie in eerste remissie tijdens gelijktijdige behandeling met interleukine-2 (IL-2).	Jaarlijks, gelijktijdig met de indiening van periodieke veiligheidsverslagen

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Buitenverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie  
histamine dihydrochloride

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM STOF(FEN)**

Een injectieflacon van 0,5 ml oplossing bevat 0,5 mg histamine dihydrochloride.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, water voor injecties, en natriumhydroxide en/of zoutzuur ter correctie van de pH.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
14 injectieflacons

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluiter.  
Uitsluitend voor subcutaan gebruik.  
Langzaam injecteren gedurende een periode van 5-15 minuten.

Inspecteer iedere flacon visueel op het voorkomen van deeltjes en verkleuring voordat het middel wordt toegediend. Gebruik uitsluitend heldere en kleurloze oplossing.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet invriezen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/477/001

**13. BATCHNUMMER**

Chargenr.

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ceplene

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE**

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie  
histamine dihydrochloride  
Uitsluitend voor subcutaan gebruik

**2. WIJZE VAN GEBRUIK**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Chargenr.

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Ceplene 0,5 mg/0,5 ml oplossing voor injectie** histamine dihydrochloride

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Ceplene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u Ceplene niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u Ceplene?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ceplene?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie.

#### **1. Wat is Ceplene en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Ceplene behoort tot een groep van geneesmiddelen die immuunmodulerende geneesmiddelen worden genoemd. Deze geneesmiddelen helpen het immuunsysteem van het lichaam om ziekten als kanker te bestrijden, door de natuurlijke functie van het immuunsysteem met betrekking tot de bestrijding van ziekten te verbeteren. De werkzame stof in Ceplene is histamedihydrochloride; deze stof is identiek aan een stof die van nature in het lichaam voorkomt. Ceplene wordt tezamen gebruikt met een lage dosis interleukine-2 (IL-2), een ander geneesmiddel dat het immuunsysteem helpt om ziekten als kanker te bestrijden.

Ceplene wordt bij volwassen patiënten samen met IL-2 gebruikt om een bepaald type leukemie te behandelen dat acute myeloïde leukemie (AML) wordt genoemd. Dit is een kanker van bloedvormende cellen in het beenmerg. Ceplene wordt gebruikt om de remissie (de periode waarin de ziekte minder ernstig of niet aantoonbaar is) in stand te houden. Ceplene met IL-2 zal uw immuunsysteem helpen de kankercellen die na een eerdere behandeling van de kanker zijn achtergebleven, aan te pakken.

Tijdens uw behandeling zult u altijd IL-2 EN Ceplene gebruiken. Als u vragen heeft over Ceplene of IL-2, kunt u die aan uw arts stellen.

## **2. Wanneer mag u Ceplene niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u ernstige hartproblemen heeft.
- Als u een van volgende geneesmiddelen krijgt:
  - Steroïden, zoals prednison en dexamethason. Deze worden gebruikt om de activiteit van het immuunsysteem te remmen (immunosuppressiva) en om ontstekingen te verminderen.
  - Clonidine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt ter verlaging van hoge bloeddruk.
  - H<sub>2</sub>-blokkers, zoals cimetidine, ranitidine, famotidine of nizatidine, die worden gebruikt om maagzweren, maagklachten (dyspepsie) of zuurbranden te behandelen.
- Als u een stamceltransplantatie (een soort beenmergtransplantatie) van een donor heeft gehad.
- Als u zwanger bent.
- Als u borstvoeding geeft.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Ceplene en IL-2 mogen niet tegelijk worden geïnjecteerd. Eerst moet IL-2 worden geïnjecteerd. Ceplene moet 1 tot 3 minuten later worden geïnjecteerd.

Ceplene moet langzaam worden geïnjecteerd in de weefsellaag net onder de huid (subcutaan), gedurende een tijdsduur van ongeveer 5 tot 15 minuten. Een snelle injectie kan een daling van de bloeddruk veroorzaken, waardoor u zich zwak kunt voelen of zelfs kunt flauwvallen.

U begint uw behandeling met Ceplene in de kliniek onder toezicht van een arts. U moet worden bewaakt om te controleren hoe u op de behandeling reageert. Uw arts zal uw bloeddruk, polsslag en longfunctie controleren. Tevens zal uw arts tijdens de behandeling een aantal bloedtests doen.

Indien u een van de volgende aandoeningen heeft gehad, zult u tijdens de volgende behandelingsdagen of de volgende behandelingscyclussen in het ziekenhuis worden bewaakt:

- bloedende zweren,
- beroerte,
- vernauwing van de slagaders (systemisch perifeer arterieel lijden),
- hartziekte (voor ernstige hartproblemen, zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” hierboven),
- een geschiedenis van een auto-immuunziekte (een ziekte waarbij het immuunsysteem de eigen cellen of weefsels van het lichaam aanvalt, zoals systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis, inflammatoir darmlijden of psoriasis).

Als u een van de andere geneesmiddelen gebruikt die onder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” worden genoemd, of als u een operatie moet ondergaan of een speciaal röntgenonderzoek waarvoor een injectie nodig is, moet u met uw arts overleggen.

Indien u een infectie heeft, zal uw arts u nauwgezet bewaken. Indien u binnen 14 dagen voor het begin van de behandeling een infectie heeft gehad waarvoor u geneesmiddelen moest gebruiken die infecties bestrijden (antibiotica, middelen tegen schimmel- of virusziekten), zal uw arts uw nauwgezet bewaken.

Als u nierproblemen heeft, moet u daar met uw arts over praten voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Er kan een daling van de bloeddruk optreden.

Als u leverproblemen heeft, moet u daar met uw arts over praten voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal eventueel de dosis veranderen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik van Ceplene wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van het geneesmiddel in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruik u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Ceplene nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Indien u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, moet u absoluut eerst met uw arts of apotheker overleggen voordat u Ceplene gebruikt. Sommige van deze geneesmiddelen mogen niet tijdens de behandeling met Ceplene worden gebruikt of vereisen speciale voorzorgsmaatregelen:

- **Steroïden** zoals prednison en dexamethason. Deze worden gebruikt om de activiteit van het immuunsysteem te remmen (immunosuppressiva) en om ontstekingen te verminderen (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” hierboven).
- **H<sub>2</sub>-blokkers**, zoals cimetidine, ranitidine, famotidine of nizatidine. Deze worden gebruikt om maagzweren, maagklachten (dyspepsie) of zuurbranden te behandelen (zie “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” hierboven).
- **Antihistaminica**, die worden gebruikt om allergieën te behandelen.
- Bepaalde **antipsychotica** zoals chloorpromazine, flupenthixol, thoridazine, clozapine en risperidon. Deze worden gebruikt om psychische aandoeningen te behandelen.
- **Tricyclische antidepressiva**, zoals amitriptyline, imipramine, of **monoamineoxidaseremmers**, zoals fenelzine, isocarboxazide, tranylcypromine of moclobemide. Deze worden gebruikt om depressies te behandelen.
- **Anti-malaria middelen of geneesmiddelen die worden gebruikt om infecties te behandelen die voor de slaapziekte verantwoordelijk zijn.**
- **Bètablokkers**, zoals propranolol, metoprolol, atenolol voor angina en hartritmestoornissen.
- Geneesmiddelen voor **hoge bloeddruk** (bijvoorbeeld een thiazidediureticum [bendrofluazide], ACE-remmer [captopril], calciumantagonist [nifedipine] of alfablokker [prazosine]).

Als u een **operatie** moet ondergaan of een speciaal **röntgenonderzoek** waarvoor een injectie nodig is, moet u de arts van tevoren vertellen dat u Ceplene krijgt. Bepaalde geneesmiddelen die bij operaties worden gebruikt (zoals neuromusculaire blokkerende geneesmiddelen en narcotische pijnstillers) of kleurstoffen die voor bepaalde röntgenonderzoeken worden gebruikt, kunnen een negatieve invloed op dit geneesmiddel hebben.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Er is geen informatie over het gebruik van Ceplene door zwangere vrouwen. Daarom mag tijdens de zwangerschap geen behandeling met Ceplene en IL-2 plaatsvinden.

Zowel mannen als vrouwen die deze behandeling gebruiken, moeten anticonceptie toepassen, omdat het belangrijk is dat tijdens de behandeling met Ceplene en IL-2 geen kind wordt verwekt.

Het is niet bekend of Ceplene in de moedermelk komt. Daarom mogen Ceplene en IL-2 niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

## Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U mag binnen 1 uur na toediening van de Ceplene-injectie geen auto besturen of een machine bedienen, omdat er lage bloeddruk kan optreden, die duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en wazig zien kan veroorzaken. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen.

### 3. Hoe gebruikt u Ceplene?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit geneesmiddel moet worden voorgeschreven en gecontroleerd door een arts met kennis van acute myeloïde leukemie.

#### Aanbevolen dosering

Omdat u IL-2 en Ceplene als combinatiebehandeling gaat gebruiken, volgt hier informatie over de dosering van beide middelen:

##### Interleukine-2 (IL-2)

IL-2 wordt tweemaal daags als een subcutane injectie (in de weefsellaag vlak onder de huid) ingespoten, 1 tot 3 minuten voor de injectie van Ceplene. Elke dosis wordt op basis van uw lichaamsgewicht berekend. Uw arts zal u vertellen hoe en hoeveel u moet injecteren.

##### Ceplene

De gebruikelijke dosis Ceplene is 0,5 ml oplossing tweemaal per dag, toegediend als een langzame subcutane injectie (in de weefsellaag vlak onder de huid).

Ceplene moet 1 tot 3 minuten na IL-2 worden geïnjecteerd.

De twee geneesmiddelen, IL-2 en Ceplene, worden beide tweemaal per dag geïnjecteerd, waarbij tussen de injecties een tussenpoos van minstens 6 uur moet zitten.

##### Behandelingsperioden en onderbrekingen van de behandeling

De behandeling met IL-2 en Ceplene duurt 81 weken en wordt in cyclussen gegeven.

- Gedurende de eerste 18 weken: u krijgt dagelijks IL-2 en Ceplene gedurende 3 weken, gevolgd door een onderbreking van 3 weken (waarin geen behandeling plaatsvindt).
- Gedurende de volgende 63 weken: u krijgt dagelijks IL-2 en Ceplene gedurende 3 weken, gevolgd door een onderbreking van 6 weken (waarin geen behandeling plaatsvindt).

##### Zelf Ceplene injecteren

Uw arts kan beslissen dat het gemakkelijker voor u is om IL-2 en Ceplene zelf te injecteren. Uw arts of verpleegkundige zal u leren hoe u de medicatie zelf kunt injecteren. U mag niet zelf injecteren als u geen instructies heeft gekregen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Aanbevolen wordt om ervoor te zorgen dat altijd iemand bij u is als u dit geneesmiddel injecteert, zoals een volwassen familielid, vriend of andere zorgverlener, die u kan helpen als u zich licht in het hoofd voelt of flauwvalt.

Voor meer instructies over de manier waarop u dit geneesmiddel zelf moet injecteren, moet u de rubriek “INSTRUCTIES VOOR DE ZELFINJECTIE VAN CEPLENE” aan het einde van deze bijsluiter lezen.

Uw arts kan u adviseren dat het goed is om een spuitpomp te gebruiken, om de injectie van Ceplene te reguleren. Als u een spuitpomp gebruikt, moet u de instructies lezen die door de fabrikant van de pomp worden verstrekt en moet u de training volgen die uw arts of verpleegkundige geeft.

### **Hebt u te veel van dit middel gebruikt?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals u geadviseerd is. Als u per ongeluk meer injecteert dan u verteld is, moet u onmiddellijk contact met uw arts of apotheker opnemen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen. Ga door met de behandeling zoals u is voorgeschreven. Als u op een dag een van uw doses heeft gemist, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Indien u met het gebruik van Ceplene wilt stoppen, probeer dan van tevoren uw arts te raadplegen. Informeer uw behandelend arts onmiddellijk als u zelf besloten heeft te stoppen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u tijdens of kort na de injectie een bijwerking ervaart, moet u dat aan uw arts vertellen.

### **Bijwerkingen die zijn gezien bij gebruik van Ceplene zoals in deze bijsluiter is beschreven**

Hypotensie (lage bloeddruk) kan zeer vaak optreden en kan leiden tot een licht gevoel in het hoofd en flauwvallen. Als u dit opmerkt na gebruik van Ceplene, raadpleeg uw arts direct maar in ieder geval voordat u verdere injecties met Ceplene toedient.

### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze komen bij meer dan 1 op de 10 mensen voor)

- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Toename van het aantal van een bepaald type witte bloedcellen in het bloed (eosinofilie) en afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Hoofdpijn en duizeligheid
- Veranderde smaak (dysgeusie)
- Snelle hartslag (tachycardie)
- Plotselinge roodheid van het gezicht (“flushing”)
- Hoesten, ademhalingsproblemen (kortademigheid)
- Misselijkheid, maagklachten (dyspepsie) en diarree
- Huiduitslag
- Gewrichts- en spierpijnen (artralgie en myalgie)
- Ontstoken, korrelige huid op de injectieplaats, moeheid, koorts, roodheid op de injectieplaats, het warm hebben, reactie op de injectieplaats, jeuk op de injectieplaats, griepachtige

verschijnselen, koude rillingen, ontsteking en pijn op de injectieplaats.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze komen bij minder dan 1 op de 10 mensen voor)

- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- Afname van het aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (neutropenie)
- Longontsteking (pneumonie)
- Verlies van eetlust (anorexia)
- Slaapproblemen (insomnia)
- Hartkloppingen
- Neusverstopping
- Braken, pijn in de bovenbuik en droge mond
- Maagontsteking (gastritis)
- Opgezette buik
- Abnormale roodheid van de van de huid (erytheem), meer zweten (hyperhidrose), nachtzweten en jeuk (pruritus)
- Pijn in de ledematen en rugpijn
- Galbulten, blauwe plek, uitslag en zwelling op de injectieplaats, zwakte (asthenie) en pijn op de borst.

**Aanvullende bijwerkingen die zijn gezien bij gebruik van Ceplene in andere soorten behandelingen**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze komen bij meer dan 1 op de 10 mensen voor)

- Droge huid
- Angst
- Gevoel van algeheel ongerief of onwelbevinden
- Ophoping van vocht in het lichaam, vooral in de benen (oedeem)
- Gewichtsverlies

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze komen bij minder dan 1 op de 10 mensen voor)

- Het gevoel te tollen (draaiduizeligheid)
- Het lichaam maakt niet voldoende thyroxine aan, een lichaamsstof die een hormoon wordt genoemd (hypothyreoïdie)
- Verlaging van het aantal rode bloedcellen (anemie)
- Uitdroging (dehydratie)
- Depressie
- Tintelingen, steken of een doof gevoel van de huid (paresthesie)
- Opvliegers
- Piepen
- Obstipatie, opgezette buik, ontstoken mond
- Pijn en de vorming van extra weefsel in de huid rond de injectieplaats

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u Ceplene?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket van de injectieflacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet invriezen.

De oplossing moet voor toediening visueel worden geïnspecteerd op vaste deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is histaminedihydrochloride. Eén injectieflacon bevat 0,5 mg histaminedihydrochloride in 0,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn water voor injecties en natriumchloride, terwijl Ceplene ook natriumhydroxide en/of zoutzuur kan bevatten ter correctie van de pH.

### **Hoe ziet Ceplene eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Ceplene is een heldere, kleurloze vloeistof. Het zit in een glazen injectieflacon met een grijze rubberen stop, en een blauwe aluminium verzegeling die ervan af kan worden getrokken en waaraan te zien is of de flacon intact is.

Ceplene is verkrijgbaar in verpakkingen van 14 injectieflacons.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Laboratoires Delbert  
49 Rue Rouelle  
75015 Paris  
France

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Dit betekent dat het vanwege de zeldzaamheid van de ziekte onmogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te krijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en zo nodig zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Er zijn ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziekten en hun behandelingen.

## **INSTRUCTIES VOOR DE ZELFINJECTIE VAN CEPLENE**

Deze rubriek bevat informatie over de wijze waarop u zelf een Ceplene-injectie kunt toedienen.

**Voor algemene informatie over de dosering en de wijze waarop Ceplene en IL-2 moeten worden gebruikt, zie rubriek 3: “Hoe gebruikt u Ceplene?”.**

Lees de volgende instructies zorgvuldig door. Het is belangrijk dat u niet zelf injecties toedient als u geen speciale training van uw arts of verpleegkundige heeft gekregen. Als u twijfelt over de wijze waarop u de injectie moet toedienen of als u vragen heeft, vraag dan uw arts of verpleegkundige om hulp.

Als u zich tijdens of na de injecties zwak of duizelig voelt, moet u dat aan uw arts vertellen voordat u de volgende dosis injecteert. Misschien zal uw arts de tijdsduur verlengen gedurende welke u de injectie toedient, of uw dosis veranderen.

U moet Ceplene en IL-2 tweemaal per dag injecteren door een subcutane injectie (in de weefsellaag die vlak onder de huid ligt), volgens de instructies die uw arts u heeft gegeven.

Injecteer altijd eerst IL-2. Ceplene moet **1 tot 3 minuten later** worden geïnjecteerd.

Ceplene mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen en mag niet worden verdund.

Uw arts zal u uitleggen hoe u IL-2 moet voorbereiden en injecteren.

Aanbevolen wordt om ervoor te zorgen dat **altijd iemand bij u is als u Ceplene injecteert**, zoals een volwassen familielid, vriend of andere zorgverlener, die u kan helpen als u zich licht in het hoofd voelt of flauwvalt.

## **VOORBEREIDING VOOR DE INJECTIE VAN CEPLENE**

Om een dosis Ceplene te bereiden, heeft u het volgende nodig:

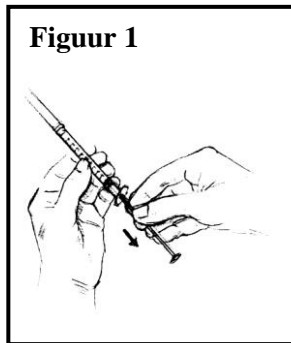
- 1 injectieflacon Ceplene-oplossing (0,5 ml)
- 1 steriele spuit met maatstrepen en naald
- 1 alcoholdoekje

### **Methode**

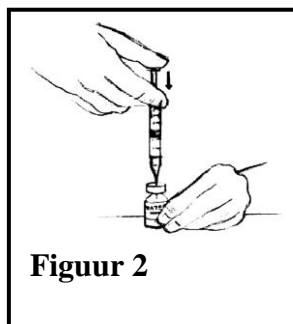
1. Neem 1 injectieflacon uit de doos. Controleer de vervaldatum (EXP) op het etiket van de flacon.
2. Niet gebruiken indien de laatste dag van de aangegeven maand voorbij is.
3. Was uw handen grondig met water en zeep.
4. Controleer nog eens het etiket van de injectieflacon, om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel gebruikt. De oplossing moet helder en kleurloos zijn. Als dat niet zo is, moet u een andere flacon gebruiken en uw arts of apotheker ervan in kennis stellen.
5. Verwijder de plastic dop van de injectieflacon, waarbij de stop met de rubberen binnencirkel bloot komt te liggen.



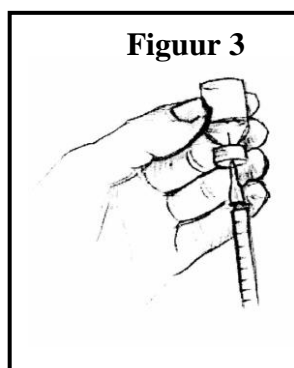
6. Reinig het rubberen deel van de stop met een alcoholdoekje. Raak de stop niet met uw handen aan.
7. Pak de steriele spuit. Let op de genummerde merktekens die erop staan. Elk merkteken (0,1, 0,2, 0,3, etc.) staat voor een tiende van een milliliter (0,1 ml). Met de naald nog in het omhulsel trekt u de zuiger terug en trekt u lucht in de spuit tot het niveau (aantal milliliters) dat u arts u heeft gezegd. **Zie figuur 1.**



8. Trek het omhulsel in een rechte lijn van de naald. Met de injectieflacon op een vlakke ondergrond duwt u de naald recht door de rubberen stop in de flacon.
9. Trek de zuiger van de spuit naar beneden om lucht in de injectieflacon te injecteren. **Zie figuur 2.**



10. Draai de injectieflacon, terwijl u zowel de flacon als de spuit vasthoudt, op zijn kop. Corrigeer de positie van de spuit zo dat de tip van de naald zich iets boven de rubberen stop, maar nog wel in de oplossing bevindt. **Zie figuur 3.**



11. Trek de zuiger langzaam terug om de oplossing in de spuit te trekken en vul de spuit tot het niveau (aantal milliliter) dat u arts u heeft gezegd. Indien luchtbellen in de spuit verschijnen, drukt u de oplossing langzaam in de injectieflacon terug en trekt u de oplossing opnieuw op.
12. Trek de naald uit de flacon. Leg de spuit niet neer en zorgt ervoor dat de naald nergens mee in contact komt.
13. Doe het omhulsel weer om de naald. Plaats de spuit op een schone, vlakke ondergrond.

14. In de injectieflacon kan een beetje oplossing achterblijven. De flacon moet naar de apotheker worden teruggebracht ter vernietiging.  
NB: de injectieflacon bevat een extra hoeveelheid om gemakkelijk een 0,5 ml-dosis eruit te krijgen.
15. Controleer de spuit nog eens om er zeker van te zijn dat u de juiste hoeveelheid heeft opgetrokken.
16. Neem de spuit en volg de “INSTRUCTIES VOOR DE INJECTIE” hieronder.

## INSTRUCTIES VOOR DE INJECTIE

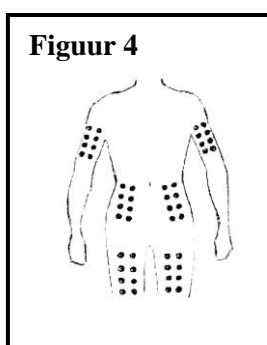
Doorgaans zult u per dag twee doses van 0,5 ml injecteren, tenzij uw arts u een lagere dosis heeft voorgeschreven.

Voor de injectie heeft u het volgende nodig:

- 1 bereide spuit voor uw IL-2-injectie (zie de bijsluiters van IL-2 en houd u aan de dosisinstructies van uw arts).
- 1 bereide spuit met Ceplene.
- Alcoholdoekje(s).
- Een timer, klok of horloge met een secondewijzer.
- Een afvalbak die bestand is tegen prikgaatjes, om de gebruikte spuiten veilig weg te gooien.

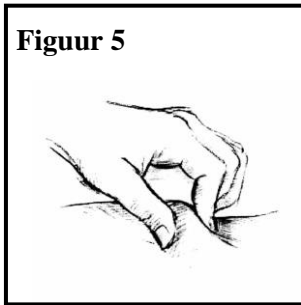
## Methode

1. Zoek een comfortabele, goed verlichte plaats waar u kunt zitten en ook kunt gaan liggen. Plaats de bereide spuiten met IL-2 en Ceplene en een geopend alcoholdoekje op een plaats waar u er goed bij kunt. Voor uw veiligheid is het van belang dat u ergens zit waar u achterover kunt leunen of plat kunt gaan liggen tijdens het toedienen van de injecties.
2. Injecteer IL-2 zoals u dat geleerd is.
3. Wacht 1 tot 3 minuten.
4. Besluit waar u Ceplene zult injecteren. U kunt kiezen voor de binnen- of buitenkant van de dijen, armen of de bovenbuik. **Ceplene en IL-2 mogen niet in hetzelfde gebied worden toegediend.** Als u IL-2 bijvoorbeeld in de linker arm injecteert, kunt u Ceplene in de linker of rechter dij, de bovenbuik of de rechter arm injecteren. Wissel steeds van plaats die u voor de injectie gebruikt. Voor mogelijke injectieplaatsen, zie **figuur 4**.

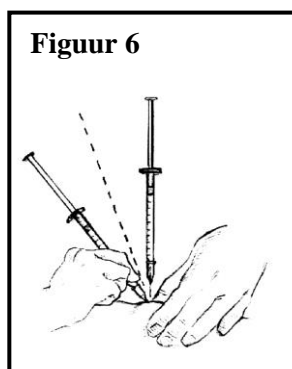


5. Ontbloot het huidgebied dat u kiest. Maak het gebied met een alcoholdoekje schoon. Laat het gebied 10 seconden drogen.

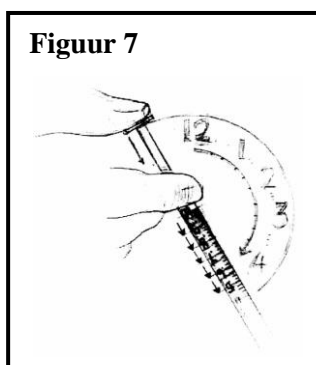
6. Neem een plooi van de gereinigde huid tussen duim en wijsvinger op, zonder te knijpen.  
**Zie figuur 5.**



7. Houd de naald ofwel verticaal ( $90^\circ$ ) ofwel onder een hoek van  $45^\circ$  ten opzichte van de huid en breng de naald in één snelle beweging zo ver mogelijk onder de huid in. De naald moet tot onder de huid worden ingebracht, maar niet in een bloedvat onder de huid. **Zie figuur 6.**



8. Trek de zuiger een beetje terug. **Als er bloed verschijnt, mag u Ceplene niet injecteren, omdat de naald in een bloedvat zit.** Trek de naald terug en verwijder de spuit zoals u is geleerd. Neem nieuwe materialen en begin van voren af aan, ook als er al 3 minuten verstreken zijn na de injectie van IL-2.
9. Let op de genummerde merktekens op elke spuit. Elk merkteken (0,1, 0,2, 0,3, etc.) staat voor een tiende van een milliliter (0,1 ml).
10. Duw de zuiger naar beneden en injecteer elke minuut een tiende van een milliliter (0,1 ml), of langzamer als uw arts u dat gezegd heeft. **Zie figuur 7.**



11. **Injecteer Ceplene nooit sneller en nooit alles in een keer.**
12. Wanneer de spuit leeg is, trekt u de naald uit uw huid.
13. Druk zachtjes met het alcoholdoekje op de injectieplaats, zonder te wrijven.
14. **Blijf 20 minuten na de injectie van Ceplene zitten of liggen.**
15. Verwijder de spuit in het tegen prikgaatjes bestendige afvalbakje, zoals u geleerd is.