

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekčného roztoku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka s 0,5 ml roztoku obsahuje 0,5 mg histamínu dihydrochloridu.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Udržiavacia liečba pomocou lieku Ceplene je indikovaná pre dospelých pacientov s akútnou myeloidnou leukémiou (AML) pri prvej remisii, súbežne liečených interleukínom-2 (IL-2). Účinnosť lieku Ceplene sa úplne nedokázala v prípade pacientov starších ako 60 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Udržiavacia liečba pomocou Ceplene sa má podávať po ukončení konsolidačnej liečby pacientom súbežne liečeným IL-2 pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s manažmentom akútnej myeloidnej leukémie.

Dávkovanie

Pokyny o dávkovaní lieku Ceplene v kombinácii s IL-2 sú uvedené ďalej v odseku o dávkovaní.

Interleukín -2 (IL-2)

IL-2 sa podáva dvakrát denne ako subkutánnu injekciu 1 až 3 minúty pred podaním Ceplene; každá dávka IL-2 je 16400 IU/kg (1 µg/kg).

Interleukín-2 (IL-2) je komerčne dostupný ako rekombinantný IL-2; aldesleukín. Manipulácia a pokyny na uchovávanie v časti 6.6. sú špecifické pre aldesleukín.

Ceplene

Na jednu dávku stačí 0,5 ml roztoku (pozri časť 6.6).

Ceplene sa podáva 1 až 3 minúty po každej injekcii IL-2. Každá 0,5 ml dávka lieku Ceplene sa injikuje pomaly, 5 až 15 minút.

Liečebné cykly

Ceplene a IL-2 sa podávajú počas 10 liečebných cyklov: každý cyklus pozostáva z liečebného obdobia, ktoré trvá 21 dní (3 týždne) a potom nasleduje trojtýždňová alebo šesťtýždňová prestávka. Pokiaľ ide o 1. až 3. cyklus, každý cyklus trvá 3 týždne a potom nasleduje trojtýždňová prestávka. Pokiaľ ide o 4. až 10. cyklus, každý cyklus trvá 3 týždne a potom nasleduje šesťtýždňová prestávka.

Odporúčaný dávkovací režim je uvedený v tabuľke 1 a 2.

Tabuľka 1: Pre 1. až 3. liečebný cyklus pomocou Ceplene a IL-2

Číslo týždňa (t)*			Liečba*
1. cyklus	2. cyklus	3. cyklus	
1. až 3. t. (1. až 21. deň)	7. až 9. t. (1. až 21. deň)	13. až 15. t. (1. až 21. deň)	Po IL-2 v dávke 16 400 IU/kg nasleduje 0,5 ml lieku Ceplene. Dvakrát denne.
4. až 6. t.	10. až 12. t.	16. až 18. t.	Prestávka (3 týždne)

*podmienky pre úpravu dávky a dávkovacia schéma sú uvedené v časti o úprave dávky

Tabuľka 2: Liečebné cykly 4. až 10. s liekom Ceplene a IL-2, rovnako ako v tabuľke 1, s výnimkou počtu cyklov a trvania prestávok

Číslo týždňa (t)*							Liečba*
Cykly							
4	5	6	7	8	9	10	
19. až 21. t.	28. až 30. t.	37. až 39. t.	46. až 48. t.	55. až 57. t.	64. až 66. t.	73. až 75. t.	Po IL-2 v dávke 16 400 IU/kg nasleduje 0,5 ml lieku Ceplene. Dvakrát denne
22. až 27. t.	31. až 36. t.	40. až 45. t.	49. až 54. t.	58. až 63. t.	67. až 72. t.	76. až 81. t.	Prestávka (6 týždňov)

*podmienky pre úpravu dávky a dávkovacia schéma sú uvedené v časti o úprave dávky

Úprava dávky

Pacientov treba sledovať, čo sa týka očakávaných symptomatických nežiaducich reakcií a laboratórnych zmien spojených s touto liečbou. Dávky lieku Ceplene a IL-2 sa majú upraviť podľa potreby na základe tolerancie liečby jednotlivých pacientov. Úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby. Zníženie dávky môže byť dočasné alebo trvalé.

Ak by sa vyskytli toxicity spojené s liekom Ceplene (napríklad hypotenzia alebo bolesť hlavy), čas podávania injekcie sa môže predĺžiť z 5 minút na maximálne 15 minút.

Pacienti, u ktorých sa vyskytli toxické udalosti 1. stupňa

Neodporúča sa zmeniť dávku s výnimkou neurologickej toxicity 1. stupňa a generalizovanej toxickej dermatitídy 1. stupňa. Odporúčania o dávkovaní v prípade týchto toxických udalostí 1. stupňa sa nachádzajú ďalej v príslušných odsekoch:

Pacienti, u ktorých sa vyskytla neurologická toxicita 1. až 4. stupňa

- v prípade toxicity 1. až 3. stupňa liečbu treba prerušiť, kým toxická udalosť nedosiahne stupeň 0. Liečba sa má potom znova začať dávkou zníženou o 20 % v prípade lieku Ceplene aj IL-2.
- v prípade toxicity 4. stupňa treba zvážiť prerušenie liečby.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla generalizovaná toxická dermatitída 1. až 4. stupňa

- v prípade toxicity 1. stupňa sa má liečba posunúť o 48 hodín alebo kým neodznejú všetky symptómy. Liečba sa má potom znova začať úplnou dávkou lieku Ceplene, ale dávka IL-2 sa má znížiť o 20 %.
- v prípade toxicity 2. stupňa sa má dávka znížiť o 50 % a zvýšiť na úplnú dávku len ak sa symptómy znovu neobjavia. Dávky lieku Ceplene a IL-2 sa majú podávať v odstupe 60 minút, čo treba zachovať počas celej liečby.
- v prípade toxicity 3. a 4. stupňa sa liečba má prerušiť až kým udalosti neodznejú. Liečba sa má začať znova len po zvážení rizika a prínosu pre pacienta.

Pacienti, u ktorých sa vyskytla toxicita 2. stupňa (vrátane funkcie srdca, obličiek a pečene)

- liečba sa má prerušiť, kým udalosť nedosiahne 1. stupeň
- čas podávania injekcie dávky lieku Ceplene sa má predĺžiť maximálne na 15 minút.
- v prípade toxicít srdca, pečene alebo obličiek sa má dávka znížiť o 20 % v prípade lieku Ceplene aj IL-2.

Pacienti, u ktorých sa vyskytli toxicity 3. a 4. stupňa (vrátane hypotenzie a arytmie)

- liečba sa má prerušiť, kým udalosť neodznie. Maximálny posun jedného liečebného cyklu sa môže zvážiť v prípade odznenia udalostí 3. a 4. stupňa.

V prípade pretrvávajúcej hypotenzie, bolesti hlavy, arytmie a toxicít srdca, pečene a obličiek:

- čas podávania injekcie dávky lieku Ceplene sa má predĺžiť maximálne na 15 minút.
- dávka lieku Ceplene aj IL-2 sa má znížiť o 20 %.

Horúčka

- IL-2 sa môže prerušiť na 24 hodín a potom sa môže znova začať dávkou zníženou o 20 %.

Abnormálny počet bielych krviniek

- dávka IL-2 sa počas zvyšku liečebnej kúry môže znížiť o 20 % a ak sa počas nasledujúceho cyklu znova vyskytne abnormálny počet bielych krviniek, odporúča sa trvalé zníženie dávky IL-2.

Lokalizovaná toxická dermatitída

- liečba sa má prerušiť, kým symptómy neodznejú. Liečba sa môže obnoviť podávaním lieku Ceplene v úplnej dávke a IL-2 v polovičnej dávke.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Účinnosť lieku Ceplene nebola úplne dokázaná u pacientov starších ako 60 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek môžu byť citlivejší na účinok lieku Ceplene, ktorý znižuje krvný tlak. Hoci stupeň poruchy funkcie obličiek nemá dokázateľný vplyv na farmakokinetický charakter lieku Ceplene, opatrnosť je potrebná, keď sa Ceplene podáva pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek. V prípade pacientov s poruchou funkcie obličiek sa však za normálnych okolností nevyžaduje zníženie dávky lieku Ceplene.

Porucha funkcie pečene

Ceplene sa má používať opatrne v prípade pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Plazmatické hladiny lieku Ceplene sú vyššie v prípade pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, pričom v týchto skupinách pacientov sa po dávke lieku Ceplene zvyčajne vyskytuje tachykardia a nižší krvný tlak vo väčšej miere ako v prípade pacientov s normálnou alebo miernou poruchou funkcie pečene. Plazmatické hladiny lieku však neboli ukazovateľom nežiaducich účinkov a účinky presne nekorelovali s expozíciou lieku.

V prípade pacientov s poruchou funkcie pečene sa za normálnych okolností nevyžaduje zníženie dávky lieku Ceplene, ale v prípade týchto pacientov je potrebná opatrnosť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ceplene u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ceplene je len na subkutánne použitie.

Liek Ceplene sa má podať 1 až 3 minúty po subkutánnom podaní IL-2 formou pomalej subkutánnej injekcie, pričom rýchlosť podávania nemá prekročiť 0,1 ml (0,1 mg histamínu dihydrochloridu) za minútu. Podanie 0,5 ml dávky trvá zvyčajne 5 minút. Na zmiernenie potenciálnych nežiaducich reakcií sa čas podávania môže predĺžiť maximálne na 15 minút; pozri ďalej. Ceplene sa môže podávať prostredníctvom ambulantnej infúzie pomocou injekčnej striekačky s pumpou alebo prostredníctvom kontrolovanej ručnej subkutánnej injekcie pomocou injekčnej striekačky s časovačom.

Prvá dávka lieku Ceplene a IL-2 na 1. deň začatia prvého liečebného cyklu sa má podať na klinike pod priamym dohľadom lekára. Sledovanie pacienta v 1. deň by malo zahŕňať známky vitality vrátane pulzu, krvného tlaku a rýchlosti dýchania. Ak má pacient výraznú zmenu známok vitality, lekár by mal zhodnotiť stav pacienta a pokračovať v sledovaní známok vitality; týchto pacientov treba počas ďalšej liečby sledovať.

Ďalšie injekcie lieku Ceplene si môže podávať doma pacient, ktorý dobre pochopil potrebné opatrenia a ktorý je dostatočne zručný v podávaní injekcií.

Injekcie sa majú podávať prednostne pod dohľadom, v prítomnosti dospelého člena rodiny, priateľa alebo iného poskytovateľa starostlivosti, ktorý je schopný náležite reagovať, ak by sa vyskytli príznaky alebo symptómy hypotenzie.

Injekcia sa podáva prednostne do stehien alebo do brucha. Ceplene sa nemá podávať na to isté anatomické miesto ako IL-2.

Medzi podávaním IL-2 a Ceplene, ktoré sa podávajú dvakrát denne, má byť odstup minimálne 6 hodín. Pacienti by po injekcii Ceplene mali zostať v pokoji 20 minút.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie interleukínu-2 (aldesleukínu) pred podaním, pozri súhrn charakteristických vlastností komerčne dostupného lieku IL-2.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s výrazne poškodenou funkciou srdca, napríklad 3./4. stupňa podľa NYHA.
- Pacienti užívajúci systémové steroidy, klonidín a H₂ blokátory.
- Pacienti, ktorí sú po alogénnej transplantácii kmeňových buniek.
- Počas gravidity.
- Počas laktácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ceplene sa má podať 1 až 3 minúty po podaní IL-2 a nie súčasne.

Rýchla subkutánná injekcia alebo injekcia do cievneho priestoru môže vyvolať *závažnú* hypotenziu, tachykardiu alebo synkopu.

Liečba liekom Ceplene spolu s IL-2 sa má podávať opatrne v prípade pacientov so slabou kompenzovanou funkciou srdca. V prípade pacientov s ochorením srdca treba vyhodnotiť ejekčnú frakciu srdcovej komory a funkciu steny pomocou echokardiografie alebo tlakového testu nukleárnej medicíny a liečba sa má potom podávať opatrne.

Pacienti sa majú počas liečby sledovať kvôli možným klinickým komplikáciám v dôsledku hypotenzie alebo hypovolémie. Liek Ceplene sa má 1. deň prvého liečebného cyklu podávať v nemocnici pod dohľadom lekára. Sledovanie pacienta 1. deň by malo zahŕňať známky vitality vrátane pulzu, krvného tlaku a rýchlosti dýchania.

Pacient sa má sledovať počas ďalších dní alebo cyklov liečby, kým sa u neho počas podávania lieku Ceplene ďalej prejavujú významné zmeny v známkach vitality. Ak sa v ďalších liečebných cykloch vyskytne výrazná hypotenzia alebo súvisiace symptómy, treba znížiť dávku a ak je to potrebné, liek podávať v nemocnici, kým reakcia na liečbu neumožní podávanie lieku doma.

Opatrnosť je potrebná v prípade pacientov, ktorí trpia niektorým z nasledujúcich ochorení: symptomatické ochorenie periférnych artérií, peptický alebo ezofágový vred v minulosti alebo v súčasnosti s anamnézou krvácania, klinicky významné renálne ochorenie a mŕtvica za posledných 12 mesiacov. V prípade potreby treba zväziť súbežnú liečbu pomocou inhibítora protónovej pumpy.

Pacientov s klinicky významnou infekciou, ktorá vyžaduje podávanie antibiotík, fungicídov alebo antivírusových liekov alebo pacientov, ktorí do 14 dní od začatia liečby dostali antiinfekčnú liečbu, treba liečiť opatrne, ak sa antibiotiká a antivírusové lieky nepodávali na účel profylaxie.

Pacientov s predchádzajúcou anamnézou autoimunitného ochorenia (vrátane systémového lupusu, zápalového ochorenia čriev, psoriázy a reumatoidnej artritídy) treba liečiť opatrne. Odporúča sa sledovať výsledky laboratórnych testov vrátane štandardných hematologických a krvných chemických testov.

Pacientov, ktorí užívajú nasledujúce lieky, treba liečiť opatrne (pozri časť 4.5)

- Betablokátory alebo iné antihypertenzíva.
- H₁ blokátory a neuroleptiká (antipsychotiká) s blokujúcimi vlastnosťami receptora H₁.
- Tricyklické antidepresíva, ktoré môžu mať blokujúce vlastnosti receptora H₁ a H₂.
- Inhibítory monoamín oxidázy, antimalariká a antitrypanozomiká.
- Neuromuskulárne blokátory, narkotické analgetiká a rôzne kontrastné látky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hoci sa dávkovanie odlišuje, keď sa liek Ceplene používa spolu s IL-2, lekári si musia pozrieť aj súhrn charakteristických vlastností (SmPC) lieku pre IL-2 a musia sledovať príslušné liekové interakcie.

Antagonisti receptora H₂ s imidazolovou štruktúrou podobnou histamínu, napríklad cimetidín, systémové steroidy a klonidín, sa nesmú používať počas liečby liekom Ceplene (pozri časť 4.3).

Betablokátory a iné antihypertenzíva sa počas liečby liekom Ceplene musia používať opatrne. Súbežné podávanie liekov vyvolávajúcich kardiotoxicitu alebo s účinkom znižujúcim krvný tlak môže zvýšiť toxicitu lieku Ceplene.

Treba sa vyhýbať antihistaminikám blokujúcim H₁ receptor alebo neuroleptikám (antipsychotiká) s blokujúcimi vlastnosťami H₁ receptora, ktoré by mohli znížiť účinnosť lieku Ceplene.

Treba sa vyhýbať tricyklickým antidepresívam, ktoré môžu mať blokujúce vlastnosti receptora H₁ a H₂.

Účinné látky inhibítorov monoamínoxidázy, antimalariík a antitrypanozomík môžu zmeniť metabolizmus lieku Ceplene a treba sa im vyhýbať (pozri časť 4.4).

Nezistilo sa, či neuromuskulárne blokátory, narkotické analgetiká a rôzne kontrastné látky môžu vyvolať uvoľnenie endogénneho histamínu; v prípade pacientov podstupujúcich diagnostické alebo chirurgické postupy sa preto pred týmto postupom musí zväžiť prídavný účinok lieku Ceplene (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v plodnom veku a sexuálne aktívni muži musia počas liečby liekom Ceplene a IL-2 používať účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

V prípade lieku Ceplene nie sú dostupné žiadne klinické údaje o exponovaných graviditách. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale len v dávkach toxických pre matku a nepreukázali priame škodlivé účinky v súvislosti s graviditou, embryonálnym/fetálnym vývojom, pôrodom alebo postnatálnym vývojom (pozri časť 5.3). Ceplene spolu s IL-2 sa nesmie používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa histamín vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie histamínu do mlieka sa v prípade zvierat neskúmalo, ale v prípade potomstva potkanov sa preukázala slabá toxicita na začiatku laktácie v dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Ceplene spolu s IL-2 sa nesmie používať počas dojčenia.

Informácie o gravidite a dojčení pri užívaní IL-2 si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku pre IL-2.

Fertilita

O účinkoch lieku Ceplene na plodnosť nie sú dostupné žiadne klinické údaje. Štúdie na zvieratách neodhalili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu okrem mierneho zníženia nidácie a životaschopnosti plodov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Ceplene má stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Podávanie lieku Ceplene môže spôsobiť hypotenziu a môže viesť k závratom a zahmlenému videniu. Po podaní lieku Ceplene by pacienti najmenej 1 hodinu nemali viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V štúdiách skúmajúcich AML boli takmer v prípade všetkých pacientov hlásené nežiaduce reakcie, ktoré prinajmenšom mohli súvisieť s liečbou pomocou IL-2 a liekom Ceplene.

K najčastejším nežiaducim reakciám, ktoré sa vyskytli najmenej v prípade 30 % pacientov užívajúcich IL-2 a liek Ceplene (uvedené v klesajúcej frekvencii), patrili: návaly, bolesť hlavy, únava, granulóm na mieste vpichu, horúčka a erytém na mieste vpichu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú podľa orgánového systému tela, triedy a frekvencie uvedené nežiaduce reakcie vyskytujúce sa v štúdiách AML (n=196 pre liečebnú skupinu IL-2 a liek Ceplene), ktoré sa považovali prinajmenšom za súvisiace s liečbou nízkymi dávkami IL-2 a liekom Ceplene. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme z dostupných údajov .

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest	veľmi časté
	pneumónia	časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília, trombocytopenia	veľmi časté
	leukopénia, neutropénia	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	časté
Psychické poruchy	nespavosť	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, dysgeúzia	veľmi časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	veľmi časté
	palpitácie	časté
Poruchy ciev	návaly, hypotenzia	veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ, dyspnoe	veľmi časté
	upchatý nos	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dyspepsia, hnačka	veľmi časté
	vracanie, bolesť hornej časti brucha, sucho v ústach, gastritída, distenzia brucha	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	veľmi časté
	erytém, hyperhidróza, potenie v noci, svrbenie	časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia	veľmi časté
	bolesť v končatinách, bolesť chrbta	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	granulóm v mieste podania injekcie, únava, horúčka, erytém v mieste podania injekcie, pocit horúčavy, reakcia v mieste podania injekcie, svrbenie v mieste podania injekcie, ochorenie podobné	veľmi časté

	chrípke, zimnica, zápal v mieste podania injekcie, bolesť v mieste podania injekcie	
	žihľavka v mieste podania injekcie, modrina v mieste podania injekcie, vyrážka v mieste podania injekcie, opuch v mieste podania injekcie, asténia, bolesť na hrudi	časté

Ďalšie onkologické štúdie (pokročilý tumor)

V ďalších klinických štúdiách sa skúmal liek Ceplene v rôznych dávkach (1 mg histamínu dihydrochloridu dvakrát denne) spolu s IL-2 v nízkej dávke v rôznych dávkových režimoch IL-2 v nízkej dávke a interferónu alfa. Nasledujúce nežiaduce reakcie, ktoré nie sú uvedené vyššie, boli prinajmenšom súviseli so skúmaným liekom:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	časté
Poruchy endokrinného systému	hypotyreóza	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	veľmi časté
	dehydratácia	časté
Psychické poruchy	úzkosť	veľmi časté
	depresia	časté
Poruchy nervového systému	parestézia	časté
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	časté
Poruchy ciev	návaly tepla	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	„sipot“(ťažkosti s dýchaním)	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, abdominálna distenzia, stomatitída	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	suchá koža	veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	malátnosť, periférny edém	veľmi časté
	fibróza v mieste podania injekcie, bolesť	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	úbytok telesnej hmotnosti	veľmi časté

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Podanie lieku Ceplene alebo IL-2 formou rýchlej infúzie alebo do cievneho priestoru vo vyššej dávke ako je schválená dávka môže zhoršiť nežiaduce reakcie spojené s liekom Ceplene.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulanciá, iné imunostimulanciá, ATC kód: L03AX14.

Mechanizmus účinku

Ceplene/IL-2 je imunoterapia, ktorej cieľom je vyvolať pomocou imunitného systému zničenie zvyšných myeloidných leukemických buniek a zabrániť tak relapsu leukémie. Úlohou lieku Ceplene je chrániť lymfocyty, najmä bunky NK a bunky T, ktoré zodpovedajú za zničenie zvyšných leukemických buniek prostredníctvom imunitného systému. Úlohou IL-2 je podporovať funkcie buniek NK a buniek T aktiváciou antileukemických vlastností týchto buniek a rozšírením populácií týchto buniek indukciou proliferácie bunkového cyklu.

Farmakodynamické účinky

Mechanizmus, pomocou ktorého Ceplene zlepšuje antileukemickú funkciu lymfocytov pri AML, nie je úplne stanovený; predpokladá sa, že je to inhibícia reaktívnych foriem kyslíka (ROS alebo „voľné kyslíkové radikály“), ktoré syntetizujú monocyty/makrofágy a granulocyty. Je známe, že ROS obmedzujú antileukemické účinky aktivátorov lymfocytov, napríklad IL-2, tak, že vyvolajú dysfunkciu a smrť buniek NK a buniek T prostredníctvom apoptózy. Ceplene inhibuje oxidázu NAPDH, ktorá iniciuje tvorbu a uvoľňovanie ROS z fagocytov. Inhibíciou funkcie oxidázy a znížením tvorby ROS Ceplene chráni bunky NK a bunky T, aktivované prostredníctvom IL-2, pred inhibíciou a apoptózou indukovanou voľnými kyslíkovými radikálmi. Cieľom súbežného podávania lieku Ceplene a IL-2 je preto optimalizovať antileukemické funkcie buniek NK a buniek T.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V prípade dospelých pacientov sa uskutočnili 2 klinické štúdie na vyhodnotenie používania lieku Ceplene pri zachovaní remisie. Štúdia AML-1 bola prieskumná a zahŕňala 39 pacientov s AML v remisii, pričom skúmala dávku a vhodnosť lieku Ceplene podávaného spolu s IL-2. Výsledky tejto pilotnej štúdie sa použili na rozvrhnutie a realizáciu mnohonárodnej skúšky v 3. fáze. Táto randomizovaná skúška v 3. fáze (0201) porovnávala pacientov liečených liekom Ceplene+IL-2 s 261 pacientmi v prvej remisii (CR1), ktorí nedostávali žiadnu liečbu a s ďalšími 59 pacientmi v ďalšej remisii po relapse (CR>1). Pokiaľ ide o pacientov CR1, priemerné prežitie bez leukémie sa po liečbe liekom Ceplene/IL-2 v porovnaní so skupinou, ktorá nedostávala žiadnu udržiavaciu liečbu (Intention to Treat [ITT], $p=0,01$; $n=261$), zvýšilo z 291 dní (9,7 mesiacov) na 450 dní (15 mesiacov). Pomer pacientov CR1, ktorí ostali bez leukémie 3 roky, bol 40 % po liečbe liekom Ceplene+IL-2 v porovnaní s 26 % v prípade pacientov, ktorí nedostávali túto liečbu ($p=0,01$).

Pediatrická populácia

Ceplene je indikovaný na použitie u dospelých. Nie sú dostupné žiadne údaje o farmakodynamických vlastnostiach u detí vo veku do 18 rokov.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Histamín sa po subkutánnej injekcii rýchlo absorbuje. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne 10 minút po podaní subkutánnej infúzie. Koncentrácie histamínu a PK boli veľmi premenlivé v štúdiách, ako aj v normálnych skupinách dobrovoľníkov a pacientov.

Distribúcia

Pacienti v porovnaní so zdravými jedincami preukazovali vyšší stupeň variability, čo sa týka systémovej expozície. Celková systémová expozícia Ceplene bola vyššia u pacientov v porovnaní so zdravými jedincami. Tento rozdiel však nebol štatisticky významný.

Nie je známe či histamín prestupuje placentou.

Biotransformácia/Eliminácia

Histamín sa eliminuje prostredníctvom metabolizmu v obličkách, pečeni a iných tkanivách. Hlavné enzýmy podieľajúce sa na metabolizme histamínu sú HNMT (histamín-N-metyltransferáza) a DAO (diaminoxidáza). Metabolity sa vylučujú najmä močom. Priemerný polčas bol u pacientov 0,75 až 1,5 hodiny.

Vek ani hmotnosť nemajú významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti histamínu. Klírens lieku Ceplene je takmer dvakrát vyšší v prípade žien, z čoho vyplýva značne nižšia systémová expozícia ako v prípade mužov.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika histamínu je v prípade zdravých dobrovoľníkov s normálnou funkciou obličiek podobná ako v prípade dobrovoľníkov s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením obličiek. V prípade jedincov so závažne poškodenými obličkami sa zistil pokles systolického a diastolického krvného tlaku pri plazmatických koncentráciách histamínu, ktoré nespôsobili značný pokles krvného tlaku v prípade iných jedincov. Teda jedinci so závažne poškodenými obličkami môžu byť citlivejší na exogénne podávaný histamín, ktorý znižuje krvný tlak, ako jedinci s normálnou funkciou obličiek alebo jedinci s mierne až stredne závažne poškodenými obličkami. Aj keď má stupeň poškodenia obličiek malý vplyv na sklon histamínu k PK, opatnosť je potrebná pri podávaní histamínu pacientom so závažne poškodenými obličkami.

Porucha funkcie pečene

Uskutočnila sa jedna štúdia, ktorá merala PK histamínu v prípade normálnych dobrovoľníkov v porovnaní s pacientmi, ktorí mali mierne, stredne závažne a závažne poškodenú funkciu pečene. Nezistili sa klinicky významné rozdiely v parametroch bezpečnosti ani vo farmakodynamike. Plazmatické koncentrácie histamínu boli veľmi variabilné a boli značne vyššie v skupinách pacientov so stredne závažne alebo so závažne poškodenou funkciou pečene (priemer 10-násobok, respektíve 5-násobok hodnoty v prípade normálnych dobrovoľníkov). Pacienti so všetkými stupňami poškodenia funkcie pečene môžu mať 30 – 60 minút po podaní lieku Ceplene+IL-2 tachykardiu alebo hypotenziu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z neklinických údajov na základe konvenčných štúdií o toxicite po opakovanom podávaní, lokálnej tolerancii a genotoxicite nevyplýva žiadne zvláštne riziko pre ľudí. Účinky sa v neklinických štúdiách pozorovali len pri expozíciách, ktoré sa považovali za dostatočne nadmerné v porovnaní s maximálnou expozíciou pre ľudí, z čoho nevyplýva veľký význam pre klinické použitie. Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenicity lieku Ceplene.

Histamín dihydrochlorid nebol teratogénny v prípade potkanov ani králikov v dávkach, ktoré viedli k niekoľko stonásobne vyššej systémovej expozícii ako je klinická expozícia. V prípade samíc potkanov, ktoré dostávali liek v dobe pred párením až do 7. dňa gestácie, sa trochu znížil počet nidácií a životaschopnosť plodov, ale bez reakcie na dávku a v rozsahu historických kontrolných údajov. V štúdiu skúmajúcej perinatálny a postnatálny vývoj, vysoké dávky histamín dihydrochloridu spôsobili toxicitu matiek a potomstvo prejavovalo toxicitu počas laktácie (menej živých mláďat na 21. deň v porovnaní s laktáciou na 4. deň), ale nie po odstavení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami ani infúznymi roztokmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2 ml sklenená injekčná liekovka typu I s brómbutylovou gumovou zátkou a odnímateľným hliníkovým viečkom, obsahujúca 0,5 ml roztoku (0,70 ml vrátane nadbytku).

Každý škatuľka obsahuje 14 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ceplene

Injekčné liekovky obsahujú 0,70 ml roztoku (vrátane nadbytku) na uľahčenie natiiahnutia jednej dávky obsahujúcej 0,5 ml.

Pacienti majú dostať zabalené polypropylénové injekčné striekačky a majú byť poučení ako natiiahnuť 0,5 ml roztoku do injekčnej striekačky.

Roztok sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje drobné častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok musí byť číry a bezfarebný.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Interleukín-2 (IL-2; aldesleukín)

Nariedený IL-2 nadávkovaný vo viečkom uzatvorených polypropylénových tuberkulínových injekčných striekačkách sa musí pripraviť v lekární za kontrolovaných aseptických podmienok a uchovávať v chladničke 2°C – 8°C.

Pokyny na iniciálnu rekonštitúciu a následné zriedenie na 200 µg/ml Interleukínu-2(aldesleukínu) pred podaním, pozri súhrn charakteristických vlastností komerčne dostupného lieku IL-2.

Pokyny na manipuláciu s IL-2 (aldesleukín)

IL-2 (aldesleukín) sa má rekonštituovať za aseptických podmienok, nariedený a nadávkovaný vo viečkom uzatvorených polypropylénových tuberkulínových injekčných striekačkách v lekární na základe individuálnej hmotnosti pacienta (pozri schému podávania aldesleukínu nižšie) pri odporúčanej dávke 16 400 IU/kg (1 µg/kg). Pacientom môže byť na domáce podanie poskytnutá zásoba naplnených uzatvorených tuberkulínových injekčných striekačiek na maximálne dva týždne, s pokynmi, že injekčné striekačky sa majú pred podaním uchovávať v chlade pri teplote 2°C–8°C.

Štúdie ukázali chemickú stabilitu a sterilitu nariedeného aldesleukínu (nadávkovaného vo viečkom uzatvorených polypropylénových tuberkulínových injekčných striekačkách) do troch týždňov, ak sa pripraví za kontrolovaných aseptických podmienok a uchováva sa v chlade pri teplote 2°C–8°C.

POZNÁMKA: Vydávanie aldesleukínu sa musí vykonať za kontrolovaných aseptických podmienok.

Vydávanie riedeného IL-2 (aldesleukínu) pre každého pacienta

Nariedený IL-2 (aldesleukín) sa za aseptických podmienok natiahne do sterilných polypropylénových tuberkulínových injekčných striekačiek a uzatvorí sa pre každého pri dávke 1 µg/kg, s minimálnym štandardným objemom dávkovania 0,25 ml (50 µg) a maximálnou dávkou 0,5 ml (100 µg). Objemy dávkovania založené na telesnej hmotnosti pacienta sú uvedené v Tabuľke 3 nižšie. Táto tabuľka poskytuje aj potrebný objem ak je predpísané 20 % zníženie dávky.

Tabuľka 3: Schéma podávania IL-2 (aldesleukín)

Hmotnosť pacienta (kg)	Štandardné dávkovanie (µg)	Objem injekcie* (ml)	20 % zníženie dávky objemu injekcie (ml)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 až ≤60	60	0,30	0,25
>60 až ≤70	70	0,35	0,30
>70 až ≤80	80	0,40	0,30
>80 až ≤90	90	0,45	0,35
>90 až ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

*Objem injekcie zaokrúhlený na najbližších 0,05 ml

** Objemy injekcií založené na 20 % znížení sú zaokrúhlené tak, že skutočné zníženia dávok sa pohybujú medzi 15 % - 25 %

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/08/477/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07/10/2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26/07/2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI
ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne každoročne aktualizované akékoľvek nové informácie týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti lieku u pacientov s akútnou	Ročne, súbežne s predkladaním

myeloidnou leukémiou pri prvej remisii súbežne liečených interleukínom-2 (IL-2).	periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku.
--	---

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Vonkajší obal****1. NÁZOV LIEKU**

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekčného roztoku
histamín dihydrochlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 0,5 ml roztoku obsahuje 0,5 mg histamínu dihydrochloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, voda na injekciu, hydroxid sodný a/alebo kyselina chlorovodíková na úpravu pH.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
14 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na subkutánne použitie.
Podávajú pomaly počas obdobia 5–15 minút.

Pred podávaním vizuálne skontrolujte každú injekčnú liekovku či neobsahuje drobné častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Použite len číry a bezfarebný roztok.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajú v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. ČÍSLO (ČÍSLA) POVOLENIA

EU/1/08/477/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Ceplene

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekčného roztoku
histamín dihydrochlorid
Len na subkutánne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ceplene 0,5 mg/0,5 ml injekčného roztoku histamín dihydrochlorid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Ceplene a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ceplene
3. Ako používať Ceplene
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ceplene
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ceplene a na čo sa používa

Ceplene patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú imunomodulačné lieky. Tieto lieky pomáhajú imunitnému systému tela bojovať proti ochoreniam, ako je napríklad rakovina, zlepšením prirodzenej úlohy imunitného systému pri premáhaní ochorenia. Liečivo lieku Ceplene je histamín dihydrochlorid; je rovnaké ako látka, ktorá sa v tele vyskytuje prirodzene. Liek sa používa spolu s interleukínom-2 (IL-2) v nízkych dávkach, čo je ďalší liek, ktorý imunitnému systému pomáha bojovať proti ochoreniam, ako je napríklad rakovina.

Ceplene sa používa u dospelých pacientov spolu s IL-2 na liečbu zvláštneho typu leukémie, ktorý sa nazýva akútna myeloidná leukémia (AML), čo je rakovina krvotvorných buniek kostnej drene. Používa sa na zachovanie remisie (obdobie počas ktorého je ochorenie menej závažné alebo nezistiteľné). Ceplene s IL-2 pomôže vášmu imunitnému systému bojovať po predchádzajúcej protirakovinovej liečbe proti zvyšným rakovinovým bunkám.

Počas vašej liečby budete vždy používať IL-2 ACeplene. Ak máte nejaké otázky o lieku Ceplene alebo o IL-2, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ceplene

Nepoužívajte Ceplene

- ak ste alergický (precitlivý) na histamín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).;
- ak máte závažné srdcové problémy;
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - steroidy, napríklad prednizón a dexametazon; používajú sa na potlačenie aktivity imunitného systému (imunosupresívum) a na zmiernenie zápalu;
 - klonidín, liek, ktorý sa používa na zníženie vysokého krvného tlaku;
 - blokátory H₂, napríklad cimetidín, ranitidín, famotidín alebo nizatidín, ktoré sa používajú na liečbu žalúdočných vredov, slabého trávenia (dyspepsia) alebo pálenia záhy.
- ak ste dostali transplantát kmeňových buniek (druh transplantátu kostnej drene) od darcu;
- ak ste tehotná;
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ceplene, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ceplene a IL-2 sa nemajú podávať súčasne. IL-2 sa má podať prvý. Ceplene sa má podať o 1 až 3 minúty neskôr.

Ceplene sa musí podávať pomaly do vrstvy tkaniva tesne pod kožou (subkutánne), počas približne 5 až 15 minút. Rýchla injekcia môže spôsobiť pokles krvného tlaku a môžete omdlieť alebo dokonca stratiť vedomie.

S liečbou liekom Ceplene začnete na klinike pod dohľadom lekára. Musíte byť sledovaný s cieľom zistiť, ako reagujete na liečbu. Váš lekár vám bude kontrolovať krvný tlak, pulz a funkciu pľúc. Váš lekár bude tiež počas liečby vykonávať niektoré krvné testy.

Ak ste mali niektorý z nasledujúcich stavov, budete sledovaný v nemocnici počas ďalších dní liečby alebo počas ďalších liečebných cyklov:

- krvácajúce vredy,
- mŕtvica,
- zúženie tepien (systémové ochorenie periférnych tepien),
- ochorenie srdca (závažné srdcové problémy sú uvedené vyššie v časti „Nepoužívajte Ceplene“),
- anamnéza autoimunitného ochorenia (ochorenie, pri ktorom imunitný systém napáda bunky alebo tkanivá vlastného tela, napríklad systémový lupus, reumatoidná artritída, zápalové ochorenie čriev alebo psoriáza).

Keď užívate nejaké iné lieky uvedené v časti „Iné lieky a Ceplene“ alebo keď máte podstúpiť operáciu alebo špeciálne röntgenové vyšetrenie vyžadujúce injekciu, porozprávajte sa so svojím lekárom;

Keď máte infekciu, váš lekár vás bude pozorne sledovať. Keď ste mali infekciu do 14 dní od začiatku tejto liečby, ktorá vyžadovala, aby ste užívali lieky na liečbu infekcií (antibiotiká, fungicídy alebo antivírusové lieky), váš lekár vás bude pozorne sledovať;

Keď máte problémy s obličkami, pred použitím tohto lieku sa porozprávajte so svojím lekárom; môže nastať zníženie krvného tlaku;

Keď máte problémy s pečeňou, pred použitím tohto lieku sa porozprávajte so svojím lekárom; lekár vám možno zmení dávku.

Deti a dospievajúci

Ceplene sa neodporúča používať v prípade detí a dospievajúcich, pretože nie sú dostupné žiadne informácie o používaní tohto lieku v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Ceplene

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate niektorý z nasledovných liekov, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr ako začnete používať Ceplene. Niektoré z týchto liekov sa nesmú užívať počas liečby liekom Ceplene alebo možno vyžadujú špeciálne opatrenia:

- **steroidy**, napríklad prednizon a dexametazon; používajú sa na inhibovanie aktivity imunitného systému (imunosupresívum) a na zmiernenie zápalu (pozri vyššie "Nepoužívajte Ceplene");
- **H₂ blokátory**, napríklad cimetidín, ranitidín, famotidín alebo nizatidín. Používajú sa na liečbu žalúdočných vredov, slabého trávenia (dyspepsia) alebo pálenia záhy (pozri vyššie "Nepoužívajte Ceplene");
- **antihistaminiká**, ktoré sa používajú na liečbu alergie;
- určité **antipsychotiká**, napríklad chlórpromazín, flupentixol, toridazín, klozapín a risperidon; používajú sa na liečbu duševných porúch;
- **tricyklické antidepressíva**, napríklad amitryptilín, imipramín alebo **inhibítory monoamínooxidázy**, napríklad fenzalín, izokarboxazid, tranylcypromín alebo moklobemid; používajú sa na liečbu depresie;
- **antimalariká alebo lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcií zodpovedných za spavú chorobu**;
- **betablokátory**, napríklad propranolol, metoprolol, atenolol. Používajú sa na angínu a poruchy srdcového rytmu;
- akékoľvek lieky na **vysoký krvný tlak** (napríklad tiazidové diuretiká [bendrofluazid], inhibítory ACE [kaptopril], antagonisti vápnika [nifedipín] a alfablokátory [prazosin]);

Ak máte podstúpiť **operáciu** alebo špeciálne **röntgenové vyšetrenie** vyžadujúce injekciu, najprv sa uistite, či váš lekár vie, že používate Ceplene. Určité lieky, ktoré sa používajú pri operácii (napríklad neuromuskulárne blokátory a narkotické lieky proti bolesti) alebo farbivá, ktoré sa používajú pri určitých röntgenoch, môžu interferovať s týmto liekom.

Tehotenstvo a dojčenie

O používaní lieku Ceplene v prípade tehotných žien nie sú žiadne informácie. Liečba liekom Ceplene a IL-2 sa preto nesmie podávať v tehotenstve.

Muži aj ženy, ktorí používajú túto liečbu musia používať účinnú metódu antikoncepcie, pretože počas liečby Ceplene a IL-2 je dôležité nepočat' dieťa.

Nie je známe, či sa Ceplene vylučuje do materského mlieka. Ceplene a IL-2 sa preto nesmú používať počas dojčenia.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hodinu po podaní injekcie lieku Ceplene neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje, pretože liek môže znížiť krvný tlak, čo môže spôsobiť závraty a zahmlené videnie. Toto môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Ceplene

Vždy používajte liek Ceplene presne podľa pokynov svojho lekára. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Túto liečbu musí predpísať a dohliadať na ňu lekár s poznatkami o akútnej myeloidnej leukémii.

Odporúčaná dávka

Keďže v kombinovanej liečbe budete používať IL-2 aj Ceplene, uvedené sú informácie o dávkovaní obidvoch liekov:

Interleukín-2 (IL-2)

IL-2 sa podáva dvakrát denne vo forme subkutánnej injekcie (do vrstvy tkaniva tesne pod kožou) 1 až 3 minúty pred injekciou lieku Ceplene. Každá dávka sa vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, aké je to množstvo a ako sa injikuje.

Ceplene

Zvyčajná dávka lieku Ceplene je 0,5 ml roztoku dvakrát denne, podávaná vo forme pomalejšej subkutánnej injekcie (do vrstvy tkaniva tesne pod kožou).

Ceplene sa musí podávať 1 až 3 minúty po IL-2.

Tieto dva lieky, IL-2 a Ceplene, sa podávajú dvakrát denne, minimálne so 6-hodinovým odstupom medzi injekciami.

Obdobia liečby a prestávky v liečbe

Liečba liekmi IL-2 a Ceplene trvá 81 týždňov a je cyklická.

- Počas prvých 18 týždňov: budete používať IL-2 a Ceplene denne počas 3 týždňov, potom nasleduje 3-týždňová prestávka (bez liečby).
- Počas nasledujúcich 63 týždňov: budete používať IL-2 a Ceplene denne počas 3 týždňov, potom nasleduje 6-týždňová prestávka (bez liečby).

Samopodanie lieku Ceplene

Váš lekár môže rozhodnúť, že bude pre vás výhodnejšie, ak si injekciu IL-2 a Ceplene budete podávať sami. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám ukážu, ako si injekciu sami podáte. Nepokúšajte sa podať si injekciu sami, ak vás nezaškolil kvalifikovaný odborník.

Odporúča sa, aby bol pri vás vždy niekto, keď si podávate injekciu tohto lieku, napríklad dospelý člen rodiny, priateľ alebo iný poskytovateľ starostlivosti, ktorý by vám mohol pomôcť, keby ste pocítili závrat alebo mdloby.

Ďalšie pokyny o samopodaní tohto lieku sú uvedené v časti "POKYNY NA SAMOPODÁVANIE LIEKU CEPLENE" na konci tejto písomnej informácie pre používateľa.

Váš lekár vám možno poradí, že bude vhodné, aby ste používali injekčnú striekačku s pumpou na regulovanie injekcie lieku Ceplene. Ak používate injekčnú striekačku s pumpou, musíte si pozrieť pokyny výrobcu pumpy a váš lekár alebo zdravotná sestra vás zaškolí.

Ak použijete viac Ceplene, ako máte

Tento liek musíte užívať presne podľa predpisu. Ak ste si náhodne podali väčšiu dávku ako ste si mali podať, ihneď vyhľadajte lekára alebo lekárnika.

Ak ste zabudli použiť Ceplene

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané dávky. Pokračujte v liečbe podľa predpisu. Ak ste vynechali jednu dávku za deň, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prestanete používať Ceplene

Ak chcete ukončiť používanie lieku Ceplene, musíte sa predtým pokúsiť porozprávať so svojim lekárom. Okamžite informujte svojho lekára, ak podľa vášho vlastného rozhodnutia ukončíte používanie Ceplene.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Podobne ako všetky lieky, aj liek tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali, keď sa liek Ceplene používal tak, ako je uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa:

Hypotenzia (nízky tlak krvi) sa môže vyskytnúť veľmi často a môže mať za následok točenie hlavy a mdlobu. Ak spozorujete závažný pokles krvného tlaku po používaní Ceplene, kontaktujte svojho lekára okamžite, alebo minimálne pred podaním ďalších injekcií Ceplene.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcie horných dýchacích ciest (respiračného traktu)
- Zvýšenie počtu určitého typu bielych krviniek v krvi (eozinofília) a zníženie počtu krvných doštičiek (trombocytopenia)
- Bolesť hlavy a závraty
- Zmena vnímania chute (dysgeúzia)
- Rýchly srdcový tep (tachykardia)
- Návaly tepla
- Kašeľ, ťažkosti pri dýchaní (dyspnoe)
- Nevoľnosť, pokazený žalúdok (dyspepsia) a hnačka
- Vyrážka
- Bolesť kĺbov a svalov (artralgia a myalgia)
- Zapálená granulovaná koža na mieste vpichu, únava, horúčka (pyrexia), sčervenanie na mieste vpichu, pocit horúčavy, reakcia v mieste podania injekcie, svrbenie na mieste vpichu, symptómy podobné chrípke, zimnica, zápal a bolesť na mieste vpichu.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- Znížený počet bielych krviniek (leukopénia)
- Znížený počet určitého typu bielych krviniek (neutropénia)
- Zápal pľúc (pneumónia)
- Nechutenstvo (anorexia)
- Problémy so spánkom (insomnia)
- Vnímanie úderov vlastného srdca (palpitácie)
- Zapchatý nos

- Vracanie, bolesť v hornej časti brucha (bolesť brucha) a sucho v ústach
- Zápal žalúdka (gastritída)
- Nafúknuté brucho (distenzia brucha)
- Abnormálne sčervenanie kože (erytém), zvýšené potenie (hyperhidróza), potenie v noci a svrbenie (pruritus)
- Bolesť končatín a chrbta
- Žihľavka, modriny, vyrážka a opuch na mieste vpichu, slabosť (asténia) a bolesť v hrudníku

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa pozorovali, keď sa liek Ceplene používal pri iných typoch liečby

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- Suchosť kože
- Úzkosť
- Pocit celkovej nepohody alebo nevoľnosti
- Zhromažďovanie tekutín v tele, najmä v nohách (opuch)
- Úbytok telesnej hmotnosti

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- Pocit točenia (vertigo)
- Vaše telo nevytvára dostatok tyroxínu, čo je chemická látka, ktorá sa nazýva hormón (hypotyreóza)
- Zníženie počtu červených krviniek (anémia)
- Vysušenie tela (dehydratácia)
- Depresia
- Mravčenie, pichanie alebo necitlivosť kože (parestézia)
- Návaly tepla
- Šipot
- Záпча, opuchnutý žalúdok, zapálené ústa
- Bolesť a tvorba nadbytočného tkaniva v koži v okolí miesta vpichu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ceplene

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte Ceplene po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a štítku injekčnej liekovky. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Pred podávaním sa musí roztok vizuálne skontrolovať či neobsahuje drobné častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia. Roztok musí byť číry a bezfarebný.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ceplene obsahuje

- Liečivo je histamín dihydrochlorid. Jedna injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg histamín dihydrochloridu v 0,5 mg roztoku.
- Ďalšie zložky sú voda na injekciu a chlorid sodný; liek môže obsahovať aj hydroxid sodný a/alebo kyselinu chlorovodíkovú na úpravu pH.

Ako Ceplene vyzerá a obsah balenia

Ceplene je číry, bezfarebný roztok. Liek sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke so sivou gumovou zátkou a modrou odnímateľnou hliníkovou obrubou viditeľnou nad pečaťou.

Ceplene je dostupný v balení so 14 injekčnými liekovkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

POKYNY NA SAMOPODÁVANIE LIEKU CEPLENE

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako si podať injekciu lieku Ceplene.

Všeobecné informácie o dávkovaní a použití liekov Ceplene a IL-2 sa nachádzajú v časti 3 „Ako používať liek Ceplene“.

Pozorne si prečítajte nasledovné pokyny. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu lieku Ceplene sami, ak ste neboli zvlášť poučený lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom. Ak si nie

ste istý, ako si podať injekciu alebo ak máte nejaké otázky, požiadajte o pomoc vášho lekára alebo zdravotnú sestru.

Ak počas podávania injekcie alebo po injekcii pocítite závrat alebo mdloby, skôr, ako si podáte ďalšiu dávku, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám možno poradí, aby ste predĺžili čas podávania injekcie alebo vám zmení dávku.

Lieky Ceplene a IL-2 si budete musieť podávať dvakrát denne formou subkutánnej injekcie (do vrstvy tkaniva tesne pod kožou) podľa pokynov vášho lekára.

Vždy si najprv podajte IL-2. Ceplene sa musí podať **o 1 až 3 minúty neskôr**.

Ceplene sa nesmie miešať so žiadnymi inými liekmi a nesmie sa riediť.

Váš lekár vám vysvetlí ako si pripravíte a podáte injekciu IL-2.

Odporúča sa, aby bol pri vás **vždy niekto, keď si podávate injekciu lieku Ceplene**, napríklad dospelý člen rodiny, priateľ alebo iný poskytovateľ starostlivosti, aby vám pomohol, ak by ste pocítli závrat alebo mdloby.

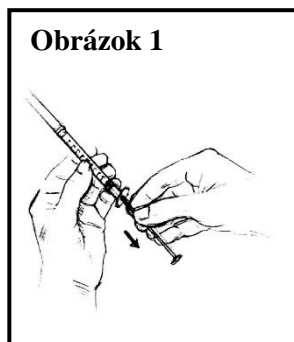
PRÍPRAVA INJEKCIE LIEKU CEPLENE

Na prípravu dávky lieku Ceplene budete potrebovať:

- 1 injekčnú liekovku s roztokom lieku Ceplene (0,5 ml)
- 1 sterilnú ciachovanú injekčnú striekačku s ihlou
- 1 tampón namočený v alkohole

Spôsob prípravy

1. Z kartónu vyberte 1 injekčnú liekovku. Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na štítku injekčnej liekovky.
2. Nepoužívajte liek, ak uplynul dátum posledného dňa vyznačeného mesiaca.
3. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
4. Znova skontrolujte štítok na injekčnej liekovke, aby ste sa uistili, že používate správny liek. Roztok musí byť číry a bezfarebný. Ak nie je, použite ďalšiu injekčnú liekovku a informujte o tom svojho lekára alebo lekárnik.
5. Z injekčnej liekovky odstráňte plastový uzáver; uvidíte zátku s vnútorným gumovým kruhom.
6. Na očistenie gumovej časti zátky použite tampón namočený v alkohole. Nedotýkajte sa zátky rukami.
7. Vyberte sterilnú injekčnú striekačku. Všimnite si na nej číselné značky. Každá značka (0,1; 0,2; 0,3 atď.) predstavuje desatinu mililitra (0,1 ml). Potiahnite piest injekčnej striekačky, na ktorej je nasadená ihla s krytom a natiahnite do injekčnej striekačky vzduch na úroveň (počet mililitrov), ktorú vám povedal váš lekár. **Pozri obrázok 1.**

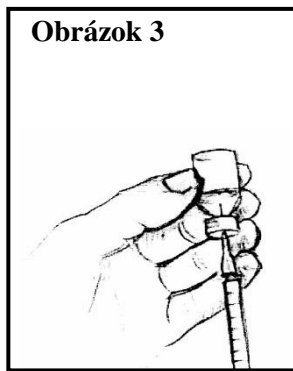


8. Odstráňte kryt ihly. Injekčnú liekovku postavte na rovný povrch a ihlou prepichnete gumovú zátku injekčnej liekovky.

9. Zatlačte piest injekčnej striekačky, aby ste do injekčnej liekovky injikovali vzduch. **Pozri obrázok 2.**



10. Injekčnú liekovku obráťte hore nohami, pričom držíte injekčnú liekovku s injekčnou striekačkou. Nastavte injekčnú striekačku tak, aby bol hrot ihly nad gumovou zátkou, ale stále v roztoku. **Pozri obrázok 3.**



11. Piest ťahajte pomaly, aby ste natiahli roztok do injekčnej striekačky a naplnili ju po úroveň (počet mililitrov), ktorú vám povedal váš lekár. Ak sa v injekčnej striekačke objavia bublinky, pomaly vráťte roztok späť do injekčnej liekovky a natiahnite roztok znova.
12. Vyberte ihlu z injekčnej liekovky. Nepoložte injekčnú striekačku ani nedovoľte, aby sa ihla niečoho dotýkala.
13. Nasadte na ihlu kryt. Injekčnú striekačku položte na čistý, rovný povrch.
14. V injekčnej striekačke možno ostalo malé množstvo roztoku. Tento zvyšok treba vrátiť lekárnikovi na likvidáciu.
POZNÁMKA: Injekčná liekovka Ceplene obsahuje prebytok roztoku, aby sa uľahčila extrakcia jednorazovej dávky 0,5 ml.
15. Znova skontrolujte injekčnú striekačku, aby ste sa uistili, či ste natiahli správne množstvo.
16. Vezmite injekčnú striekačku a postupujte podľa ďalej uvedených informácií v časti „POKYNY NA PODANIE INJEKCIE“.

POKYNY NA PODANIE INJEKCIE

Zvyčajne si budete denne podávať dve dávky po 0,5 ml, ak vám lekár nepredpísal nižšiu dávku.

Na injekciu budete potrebovať:

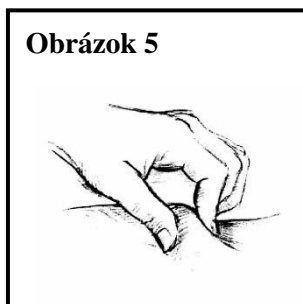
- 1 pripravenú injekčnú striekačku na injekciu IL-2 (pozrite si písomnú informáciu pre používateľa pre IL-2 a pokyny o dávkovaní od vášho lekára).
- 1 pripravenú injekčnú striekačku obsahujúcu liek Ceplene.
- Tampón(y) namočený v alkohole.
- Časovač, hodiny alebo hodinky so sekundovou ručičkou.
- Kontajner odolný voči prepichnutiu, aby ste mohli bezpečne zlikvidovať použité injekčné striekačky.

Spôsob prípravy

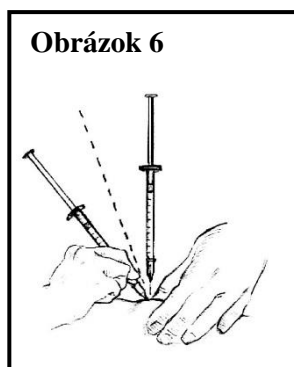
1. Nájdite si pohodlné, dobre osvetlené miesto na sedenie, kde sa môžete natiahnuť. Pripravte si injekčné striekačky obsahujúce IL-2 a Ceplene a tampóny namočené v alkohole tak, aby ste ich mali na dosah. Pre vašu bezpečnosť je veľmi dôležité, aby ste sedeli tam, kde sa môžete natiahnuť alebo ľahnúť si, keď si podávate injekcie.
2. Podajte si injekciu IL-2 podľa pokynov.
3. Počkejte 1 až 3 minúty.
4. Rozhodnite sa, kde si podáte injekciu lieku Ceplene. Môžete si zvoliť vnútornú alebo vonkajšiu stranu stehien, ramien alebo brucho. **Ceplene a IL-2 sa nesmú podávať na to isté miesto.** Napríklad, keď si podáte IL-2 do ľavého ramena, Ceplene by ste si mohli podať do ľavého alebo pravého stehna, do brucha alebo do pravého ramena. Vždy meňte miesto podania injekcie. Možné miesta podania injekcie sú znázornené **na obrázku 4.**



5. Uistite sa, či máte odhalenú plochu kože, ktorú ste si zvolili. Očistite ju pomocou tampónu namočeného v alkohole. Nechajte plochu vyschnúť 10 sekúnd.
6. Časť očistenej kože uchopte medzi palec a ukazovák, ale nestláčajte ju. **Pozri obrázok 5.**



7. Ihlu držte buď vertikálne (90°) alebo v uhle 45° nad kožou a jedným rýchlym pohybom ju zasuňte pod kožu tak ďaleko ako sa dá. Ihla musí byť zasunutá pod kožou, ale nie v krvnej cievke pod kožou. **Pozri obrázok 6.**



8. Piest trochu potiahnite. **Ak sa objaví krv, liek Ceplene nepodávajte, pretože ihla prepichla krvnú cievu.** Ihlu vytiahnite a injekčnú striekačku zlikvidujte podľa pokynov. Vezmite si nové pomôcky a postup zopakujte, ak po injekcii IL-2 prešli 3 minúty.
9. Všimnite si číselné značky na každej injekčnej striekačke. Každá značka (0,1; 0,2; 0,3 atď.) predstavuje desatinu mililitra (0,1 ml).
10. Zatlačte piest injekčnej striekačky a podajte si desatinu mililitra (0,1 ml) každú minútu alebo pomalšie, ako vám to poradil váš lekár. **Pozri obrázok 7.**



11. **Liek Ceplene nikdy podávajte rýchlejšie alebo naraz.**
12. Keď je injekčná striekačka prázdna, vytiahnite ihlu z kože.
13. Miesto vpichu jemne stlačte tampónom namočeným v alkohole, ale netrite ho.
14. Po podaní injekcie lieku Ceplene **ostaňte sedieť alebo ležať 20 minút.**
15. Injekčnú striekačku odhodte podľa pokynov do kontajnera odolného voči prepichnutiu.