

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 0,5 mL raztopine vsebuje 0,5 mg histaminijevega diklorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.
Bistra, brezbarvna vodna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Ceplene je indicirano pri odraslih bolnikih z akutno mieloično levkemijo (AML) ob prvi remisiji, ob sočasnem zdravljenju z interlevkinom-2 (IL-2). Učinkovitost zdravila Ceplene ni bila popolnoma dokazana pri bolnikih, starejših od 60 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Ceplene je namenjeno uporabi po zaključku utrditvene terapije pri bolnikih, sočasno zdravljenih z IL-2 pod nadzorom zdravnika z izkušnjami na področju zdravljenja akutne mieloične levkemije.

Odmerjanje

Navodila za odmerjanje zdravila Ceplene v kombinaciji z IL-2 so navedena v nadaljevanju tega poglavja.

Interlevkin-2 (IL-2)

IL-2 se daje dvakrat na dan v obliki subkutane injekcije 1 do 3 minute pred uporabo zdravila Ceplene. Vsak odmerek IL-2 je 16.400 i.e./kg (1 µg/kg).

Interlevkin-2 (IL-2) je komercialno dostopen kot rekombinantni IL-2; aldeslevkin. Navodila za odmerjanje in shranjevanje v poglavju 6.6 so specifična za aldeslevkin.

Zdravilo Ceplene

0,5 mL raztopine zadostuje za enkratni odmerek (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Ceplene se daje 1 do 3 minute po vsaki injekciji IL-2. Vsak 0,5 mL odmerek zdravila Ceplene se injicira počasi, in sicer v 5-15 minutah.

Cikli zdravljenja

Zdravili Ceplene in IL-2 se uporabljata v 10 ciklih zdravljenja: vsak cikel predstavlja 21-dnevno obdobje zdravljenja (3 tedni), temu pa sledi obdobje treh ali šestih tednov brez zdravljenja. Cikli 1–3 so sestavljeni iz 3 tednov zdravljenja, čemur sledi 3 tedensko obdobje brez zdravljenja. Cikli 4–10 so sestavljeni iz 3 tednov zdravljenja, čemur sledi 6 tedensko obdobje brez zdravljenja.

Priporočen režim odmerjanja je predstavljen v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1: Za cikle zdravljenja 1–3 z zdravilom Ceplene in IL-2.

Številka tedna (t)*			Zdravljenje*
Cikel 1	Cikel 2	Cikel 3	
t. 1 do t. 3 (dnevi 1–21)	t. 7 do t. 9 (dnevi 1–21)	t. 13 do t. 15 (dnevi 1–21)	IL-2 16.400 i.e/kg, čemur sledi 0,5 mL zdravila Ceplene. Dvakrat na dan.
t. 4 do t. 6	t. 10 do t. 12	t. 16 do t. 18	Obdobje brez zdravljenja (3 tedni)

* glejte prilagajanje odmerkov za pogoje glede prilagajanja odmerkov in časovnega razporeda odmerjanja

Preglednica 2: Za zdravljenje z zdravilom Ceplene in IL-2 v ciklih 4–10 velja enako, kot je navedeno v zgornji preglednici 1, z izjemo števila ciklov in trajanja obdobja brez zdravljenja.

Številka tedna (t)*							Zdravljenje*
Cikli							
4	5	6	7	8	9	10	
t. 19 do t. 21	t. 28 do t. 30	t. 37 do t. 39	t. 46 do t. 48	t. 55 do t. 57	t. 64 do t. 66	t. 73 do t. 75	IL-2 16.400 i.e/kg, čemur sledi 0,5 mL zdravila Ceplene. Dvakrat na dan.
t. 22 do t. 27	t. 31 do t. 36	t. 40 do t. 45	t. 49 do t. 54	t. 58 do t. 63	t. 67 do t. 72	t. 76 do t. 81	Obdobje brez zdravljenja (6 tednov)

* glejte prilagajanje odmerkov za pogoje glede prilagajanja odmerkov in časovnega razporeda odmerjanja

Prilagajanje odmerkov

Bolnike je treba opazovati zaradi pričakovanih simptomatskih neželenih učinkov in laboratorijskih sprememb, povezanih s tem zdravljenjem. Odmerke zdravila Ceplene in IL-2 po potrebi prilagodite toleranci na zdravljenje vsakega posameznega bolnika. Priporočeno je, da se vprašanje prilagajanja odmerkov razreši na začetku zdravljenja. Zmanjšanje odmerkov je lahko začasno ali trajno. V primeru pojava toksičnih dogodkov zaradi uporabe zdravila Ceplene (kot je na primer hipotenzija, glavobol) se lahko čas trajanja injiciranja zdravila podaljša od 5 minut na največ 15 minut.

Za bolnike, pri katerih se pojavlja 1. stopnja toksičnih dogodkov

Z izjemo 1. stopnje nevrološke toksičnosti in 1. stopnje generaliziranega toksičnega dermatitisa se prilagajanja odmerkov ne priporoča. Za priporočila glede določanja odmerkov pri 1. stopnji toksičnih dogodkov glejte ustrezne razdelke, navedene v nadaljevanju:

Za bolnike, pri katerih se pojavlja 1.–4. stopnja nevrološke toksičnosti

- pri 1. do 3. stopnji toksičnosti je treba zdravljenje prekiniti, dokler ni dosežena stopnja 0 toksičnosti. Zdravljenje nato nadaljujte z 20-odstotno zmanjšanim odmerkom tako zdravila Ceplene kot IL-2;
- pri 4. stopnji toksičnosti je treba premisliti o prekinitvi zdravljenja.

Za bolnike, pri katerih se pojavlja 1.–4. stopnja generaliziranega toksičnega dermatitisa

- pri 1. stopnji toksičnosti je treba zdravljenje prekiniti za 48 ur ali dokler simptomi ne izginejo. Nato z zdravljenjem nadaljujte z nespremenjenim odmerkom zdravila Ceplene, odmerek IL-2 pa zmanjšajte za 20 odstotkov;
- pri 2. stopnji toksičnosti odmerek IL-2 zmanjšajte za 50 % in ponovno povečajte na poln odmerek le v primeru, če se simptomi ne pojavijo ponovno. Med dajanjem IL-2 in zdravila Ceplene naj preteče vsaj 60 minut. Takšen način dajanja vzdržujte celoten čas zdravljenja;
- pri 3. in 4. stopnji toksičnosti zdravljenje prekinite, dokler dogodki ne izzvenijo. Zdravljenje nadaljujte le po natančni preučitvi razmerja med tveganjem in koristjo za bolnika.

Za bolnike, pri katerih se pojavlja 2. stopnja toksičnosti (vključno s srčno, ledvično, jetrno toksičnostjo)

- zdravljenje je treba prekiniti, dokler se dogodki ne povrnejo na 1. stopnjo,
- čas injiciranja odmerka zdravila Ceplene podaljšajte na največ 15 minut,
- pri srčni, jetrni ali ledvični toksičnosti odmerka tako zdravila Ceplene kot IL-2 zmanjšajte za 20 %.

Za bolnike, pri katerih se pojavlja 3. in 4. stopnja toksičnosti (vključno s hipotenzijo, aritmijo)

- zdravljenje je treba prekiniti, dokler dogodki ne izzvenijo. Za razrešitev dogodkov 3. in 4. stopnje toksičnosti lahko preučite možnost odložitve največ enega cikla zdravljenja.

Pri trdovratni hipotenziji, glavobolu, aritmiji, srčni, jetrni in ledvični toksičnosti

- čas injiciranja odmerka zdravila Ceplene podaljšajte na največ 15 minut;
- količini odmerkov tako zdravila Ceplene kot IL-2 zmanjšajte za 20 %.

Povišana telesna temperatura

- zdravljenje z IL-2 prekinite za 24 ur, nato pa ponovno pričnite z 20-odstotno zmanjšanim odmerkom.

Nenormalno število belih krvnih teles

- odmerek IL-2 lahko za preostali čas zdravljenja zmanjšate za 20 %, če pa se nenormalno število belih krvnih teles med naslednjim ciklom zdravljenja ponovno pojavi, je priporočeno trajno zmanjšanje odmerka IL-2.

Lokaliziran toksični dermatitis

- zdravljenje prekinite, dokler simptomi ne izginejo. Zdravljenje lahko nadaljujete z dajanjem polnega odmerka zdravila Ceplene in 50 % odmerka IL-2.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Učinkovitost zdravila Ceplene ni bila popolnoma dokazana pri bolnikih, starejših od 60 let.

Ledvična okvara

Bolniki z ledvično okvaro so lahko bolj občutljivi na zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroči zdravilo Ceplene. Čeprav stopnja ledvične okvare nima nobenih očitnih učinkov na farmakokinetiko zdravila Ceplene, je pri predpisovanju zdravila bolnikom s hudo ledvično okvaro potrebna previdnost. Kljub temu pa pri bolnikih z ledvično okvaro ponavadi ni treba zmanjševati odmerkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro je treba zdravilo Ceplene uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2). Plazemske ravni zdravila Ceplene so višje pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro,

pri teh skupinah bolnikov pa je tudi večja verjetnost pojava tahikardije in nižjega krvnega tlaka po aplikaciji zdravila Ceplene kot pri bolnikih z normalnim ali le nekoliko slabšim delovanjem jeter. Plazemska raven zdravila ne nakazuje neželenih učinkov, učinki pa tudi niso v tesni povezavi z izpostavljenostjo zdravilu. Pri bolnikih z jetrno okvaro ponavadi ni treba zmanjšati odmerka zdravila Ceplene, kljub temu pa se priporoča previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ceplene pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ceplene je samo za subkutano uporabo.

Eno do tri minute po subkutanem injiciranju IL-2 apliciramo zdravilo Ceplene v obliki počasne subkutane injekcije. Hitrost injiciranja ne sme preseči 0,1 mL (0,1 mg histaminijevega diklorida) na minuto. Običajni čas za injiciranje 0,5 mL zdravila Ceplene je 5 minut. Za zmanjšanje možnosti pojava neželenih učinkov se lahko čas injiciranja podaljša na največ 15 minut, glejte spodaj. Zdravilo Ceplene se lahko daje z ambulantno infuzijo s črpalno injekcijo ali z nadzorovanim ročnim subkutanem injiciranjem z injekcijo z merilnikom časa.

Prvo injiciranje odmerka zdravila Ceplene in IL-2 na prvi dan prvega cikla zdravljenja naj poteka na kliniki pod neposrednim nadzorom zdravnika. Nadzorovanje bolnika v prvem dnevu cikla naj vključuje spremljanje življenjskih znakov, vključno s srčnim utripom, krvnim tlakom in hitrostjo dihanja. Če se pri bolniku pojavijo bistvene spremembe v življenjskih znakih, mora zdravnik oceniti status bolnika in nadaljevati nadzor življenjskih znakov. Te bolnike je treba spremljati med nadaljnjim zdravljenjem.

Nadaljnje injiciranje zdravila Ceplene lahko izvaja bolnik sam doma, če ustrezno razume potrebne previdnostne ukrepe in izkazuje zadovoljivo spretnost ravnanja z injekcijo. Injiciranje zdravila naj poteka v nadzorovanem okolju, v prisotnosti odraslega družinskega člana, prijatelja ali drugega skrbnika, sposobnega ustrezno reagirati v primeru pojava znakov ali simptomov hipotenzije pri bolniku.

Priporočeno mesto injiciranja so stegna in trebuh. Zdravilo Ceplene ne sme biti injicirano na isto anatomsko mesto kot IL-2.

Med dvema dnevnima dajanjem IL-2 in zdravila Ceplene naj preteče vsaj 6 ur. Po injiciranju zdravila Ceplene naj bolnik počiva 20 minut.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja interlevkina-2 (aldeslevkina) pred dajanjem glejte komercialno dostopen povzetek glavnih značilnosti zdravila [SmPC] za IL-2.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z izrazito kompromitirano srčno funkcijo, na primer stopnja III/IV po NYHA klasifikaciji.
- Bolniki, zdravljeni s sistemskimi steroidi, klonidinom ali antagonisti histaminskih receptorjev H₂.
- Bolniki, pri katerih je bila izvedena transplantacija alogenskih izvornih celic.
- Med nosečnostjo.
- Med dojenjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ceplene je treba injicirati 1 do 3 minute po injiciranju IL-2 in ne takoj po injiciranju IL-2. Hitro subkutano injiciranje ali injiciranje v žilo lahko povzroči hudo hipotenzijo, tahikardijo ali sinkopo.

Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Ceplene in IL-2 pri bolnikih s slabšim delovanjem srca. Pri bolnikih s srčnimi boleznimi je treba ustrezno oceniti iztisni delež levega prekata in delovanje srčne stene z elektrokardiografom ali stresnim testom nuklearne medicine, pri zdravljenju pa je potrebna previdnost.

Bolnike je med zdravljenjem treba spremljati zaradi možnih kliničnih zapletov zaradi hipotenzije in hipovolemije. Prvo injiciranje odmerka zdravila Ceplene, na prvi dan prvega cikla zdravljenja, naj poteka na kliniki pod neposrednim nadzorom zdravnika. Nadzorovanje bolnika v prvem dnevu cikla naj vključuje spremljanje življenjskih znakov, vključno s srčnim utripom, krvnim tlakom in hitrostjo dihanja.

Spremljanje bolnikov med nadaljnjim zdravljenjem v ciklu ali med naslednjimi cikli naj poteka, dokler se pri bolniku pojavljajo bistvene spremembe v življenjskih znakih med uporabo zdravila Ceplene. Če se pri bolniku med zdravljenjem v naslednjih cikli očitno pojavi hipotenzija ali povezani simptomi, je treba ustrezno zmanjšati odmerek zdravila in po potrebi zdravilo injicirati v bolnišnici, dokler odziv na zdravljenje ne omogoči uporabe zdravila doma.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih se pojavlja simptomatska periferna arterijska bolezen, ki so imeli ali imajo peptično razjedo ali razjede požiralnika s krvavitvami v anamnezi, klinično pomembne ledvične bolezni in kap v zadnjih 12 mesecih. Kadar je potrebno, lahko razmislite o sočasnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke.

Bolniki s klinično pomembnimi okužbami, ki zahtevajo zdravljenje z antibiotiki, antimikotiki ali protivirusnimi zdravili, ali ki so v obdobju 14 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Ceplene zaključili z antiinfektivno terapijo, naj bodo posebej nadzorovani, razen če so bili antibiotiki in protivirusna zdravila uporabljeni v preventivne namene.

Bolnike z avtoimunimi boleznimi v anamnezi (vključno s sistemskim lupusom, vnetno črevesno boleznijo, psorazio in revmatoidnim artritidom) je treba zdraviti previdno.

Priporočljivo je spremljanje rezultatov laboratorijskih preiskav, vključno s standardnimi hematološkimi preiskavami in kemijskimi preiskavami krvi.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki prejemajo katero od naslednjih navedenih zdravil (glejte poglavje 4.5):

- antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali druga antihipertenzivna zdravila,
- antagonist receptorjev H₁ in nevroleptike (antipsihotike) z antagonističnim delovanjem na receptorje H₁,
- triciklične antidepresive, ki lahko imajo lastnosti antagonistov H₁ in H₂ receptorjev,
- zaviralce monoaminooksidaze ter antimalarike in zdravila za zdravljenje tripanosomoze,
- zaviralce živčno-mišičnega prenosa, narkotične analgetike in različna kontrastna sredstva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odmerjanje se ob sočasni uporabi zdravila Ceplene in IL-2 sicer razlikuje, kljub temu pa naj zdravniki upoštevajo tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila z IL-2 in interakcije zanj.

Antagonistov receptorjev H₂ z imidazolnimi strukturami, podobnimi histaminu, na primer cimetidina, sistemskih steroidov in klonidina, med zdravljenjem z zdravilom Ceplene ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta in druga antihipertenzivna zdravila je treba v času zdravljenja z zdravilom Ceplene uporabljati previdno. Sočasno zdravljenje s kardiotoksičnimi zdravili ali zdravili, ki znižujejo krvni tlak, lahko poveča toksičnost zdravila Ceplene.

Antihistaminiki iz skupine antagonistov receptorjev H₁ ali nevroleptiki (antipsihotiki) z antagonističnim delovanjem na receptorje H₁ lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Ceplene in se jim je zato treba izogibati.

Triciklični antidepresivi lahko imajo lastnosti antagonistov receptorjev H₁ in H₂ in se jim je zato treba izogibati.

Zaviralci monoaminoooksidaze, antimalariki in zdravila za zdravljenje tripanosomoze lahko spremenijo presnovo zdravila Ceplene in se jim je zato treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Opazeno je bilo, da lahko zaviralci živčno-mišičnega prenosa, narkotični analgetiki in različna kontrastna sredstva inducirajo sproščanje endogenega histamina, zato je pri bolnikih, napoteni na diagnostične ali kirurške postopke, treba upoštevati dodatni učinek zdravljenja z zdravilom Ceplene pred postopkom (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi in spolno aktivni moški morajo med zdravljenjem z zdravilom Ceplene in IL-2 uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Ceplene pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, vendar le pri uporabi odmerkov, toksičnih za mater, in ne nakazujejo neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Zdravila Ceplene skupaj z IL-2 se v času nosečnosti ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano ali se histamin med dojenjem izloča v materino mleko. Izločanje histamina v mleko pri živalih ni bilo preučeno, pri podganah pa se je pri uporabi odmerkov, toksičnih za mater, pri potomcih pokazala rahla toksičnost med zgodnjo fazo dojenja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Ceplene skupaj z IL-2 se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

Za informacije o uporabi IL-2 med nosečnostjo in dojenjem preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila za IL-2.

Plodnost

O vplivu zdravila Ceplene na plodnost ni na voljo kliničnih podatkov. Študije na živalih niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja, razen nekoliko slabše možnosti vsaditve in števila za preživetje sposobnih zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ceplene ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba zdravila Ceplene lahko povzroči hipotenzijo in posledično omotičnost, lahko glavo in zamegljen vid. Bolniki naj ne vozijo ali upravljajo strojev vsaj eno uro po uporabi zdravila Ceplene.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V študijah pri bolnikih z AML so rezultati pokazali, da so neželeni učinki pri skorajda vseh bolnikih najmanj verjetno povezani z uporabo zdravila Ceplene in IL-2.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri 30 % bolnikov ali več, zdravljenih z IL-2 in zdravilom Ceplene (padajoče navedeni glede na pogostnost), so bili: zardevanje, glavobol, utrujenost, granulom na mestu injiciranja, povišana telesna temperatura in eritem na mestu injiciranja.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki za katere se ocenjuje, da so vsaj verjetno povezani z zdravljenjem z majhnim odmerkom IL-2 skupaj z zdravilom Ceplene v študijah z bolniki z akutno mieloično levkemijo (n=280 za skupino, zdravljeno z IL-2 in zdravilom Ceplene), so navedeni spodaj glede na razrede organskih sistemov in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$), ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	pljučnica	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija, trombocitopenija	zelo pogosti
	levkopenija, nevtropenija	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	pogosti
Psihiatrične motnje	nespečnost	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol, omotičnost, disgevizija	zelo pogosti
Srčne bolezni	tahikardija	zelo pogosti
	palpitacije	pogosti
Žilne bolezni	zardevanje, hipotenzija	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašljanje, dispneja	zelo pogosti
	nosna kongestija	pogosti
Bolezni prebavil	navzea, dispepsija, diareja	zelo pogosti
	bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta, gastritis, trebušna distenzija	pogosti

Organski sistemi	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
	eritem, hiperhidroza, nočno potenje, pruritus	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija	zelo pogosti
	bolečine v okončinah, bolečine v hrbtu	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	granulom na mestu injiciranja, utrujenost, povišana telesna temperatura, eritem na mestu injiciranja, občutek vročice, reakcija na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, gripi podobna bolezen, mrzlica, vnetje na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti
	koprivnica na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, oteklost na mestu injiciranja, astenija, bolečina v prsnem košu	pogosti

Druge onkološke študije (napredovalih tumorjev)

Zdravilo Ceplene in majhne odmerke IL-2 so preučevali tudi v drugih kliničnih študijah z različnimi odmerki (1 mg histaminijevega diklorida dvakrat na dan) in z drugimi režimi odmerjanja z majhnimi odmerki IL-2 in interferonom alfa. Naslednji neželeni učinki, ki niso navedeni zgoraj, so vsaj verjetno povezani z uporabo preiskovanega zdravila:

Organski sistemi	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	pogosti
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti
	dehidracija	pogosti
Psihiatrične motnje	anksioznost	zelo pogosti
	depresija	pogosti
Bolezni živčevja	parestezija	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	pogosti
Žilne bolezni	vročinski oblivi	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	sopenje	pogosti

Organski sistemi	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni prebavil	zaprtost, trebušna distenzija, stomatitis	pogosti
Bolezni kože in podkožja	suha koža	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	splošno slabo počutje, periferni edem	zelo pogosti
	fibroza na mestu injiciranja, bolečina	pogosti
Preiskave	zmanjšanje telesne mase	pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba zdravila Ceplene ali IL-2 po hitrem injiciranju ali injiciranju v žilni prostor v višjih odmerkih kot so priporočeni, lahko stopnjuje neželene učinke, povezane z uporabo zdravila Ceplene.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L03AX14.

Mehanizem delovanja

Zdravljenje z zdravilom Ceplene in IL-2 je imunoterapija, katere namen je inducirati imunsko uničevanje preostalih mieloičnih levkemičnih celic in tako preprečiti relaps levkemije. Vloga zdravila Ceplene je zaščititi limfocite, zlasti celice ubijalke (NK celice) in T celice, ki so odgovorne za imunsko uničevanje preostalih levkemičnih celic. IL-2 spodbuja delovanje celic ubijalk (NK) in T celic tako, da aktivira njihove protilevkemične lastnosti, z induciranjem proliferacije celic pa vpliva tudi na povečevanje populacije teh celic.

Farmakodinamični učinki

Mehanizem, s katerim zdravilo Ceplene izboljšuje protilevkemično delovanje limfocitov pri akutni mieloični levkemiji, še ni v celoti dognan, vendar naj bi zaviral reaktivne kisikove vrste (ROS - *reactive oxygen species* ali kisikovi prosti radikali), ki jih sintetizirajo monociti/makrofagi in granulociti. Znano je, da kisikove reaktivne vrste (ROS) omejujejo protilevkemične vplive limfocitnih aktivatorjev, kot je IL-2, s sprožanjem disfunkcije in smrti z apoptozo pri celicah ubijalkah (NK) in T celicah. Zdravilo Ceplene zavira NADPH oksidazo, ki sproži nastanek in sproščanje kisikovih reaktivnih vrst (ROS) iz fagocitov. S preprečevanjem oksidaze in zmanjševanjem nastajanja kisikovih reaktivnih vrst, zdravilo Ceplene varuje z IL-2 aktivirane celice ubijalke (NK) in T celice, pred inhibicijo in apoptozo zaradi kisikovih prostih radikalov. Sočasna uporaba zdravila Ceplene in IL-2 tako teži k optimizaciji protilevkemičnega delovanja celic ubijalk (NK) in T celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedeni sta bili dve klinični študiji za ovrednotenje uporabe zdravila Ceplene pri vzdrževanju remisije pri odraslih bolnikih z akutno mieloično levkemijo. V študijo AML-1, ki je bila raziskovalna, je bilo vključenih 39 bolnikov z akutno mieloično levkemijo v remisiji za določitev odmerka in možnosti sočasne uporabe zdravila Ceplene in IL-2. Rezultati te pilotne študije so bili osnova za načrtovanje in izvedbo multinacionalnega preskušanja faze 3. V randomiziranem preskušanju faze 3 (0201) so primerjali sočasno zdravljenje z zdravilom Ceplene in IL-2 s stanjem brez zdravljenja pri 261 bolnikih v prvi remisiji (CR1), v drugem preskušanju pa 59 bolnikov v ponovni remisiji po relapsu (CR>1). Pri CR1 bolnikih se je po zdravljenju s kombinacijo zdravila Ceplene in IL-2 mediana trajanja preživetja brez levkemije podaljšala z 291 dni (9,7 meseca) na 450 dni (15 mesecev) v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli vzdrževalnega zdravljenja (Intention to treat - z namenom zdravljenja [ITT], $p=0,01$, $n=261$). Delež bolnikov iz skupine CR1, ki po zdravljenju z zdravilom Ceplene+IL-2 tri leta niso ponovno obolevi za levkemijo, je bil 40 % v primerjavi s 26 % bolnikov, ki niso prejeli tega zdravljenja ($p=0,01$).

Pediatrična populacija

Zdravilo Ceplene je indicirano za uporabo pri odraslih. Podatkov o farmakodinamičnih lastnosti pri otrocih, mlajših od 18 let, ni na voljo.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Histamin se po subkutanem injiciranju hitro absorbira. Največja plazemska koncentracija je dosežena približno 10 minut po koncu subkutane infuzije. Koncentracije histamina in farmakokinetika so se med študijami zelo spreminjale, tako pri skupinah zdravih prostovoljcev kot pri bolnikih.

Porazdelitev

Pri bolnikih se je pokazala večja stopnja variabilnosti zaradi sistemske izpostavljenosti v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Splošna sistemska izpostavljenost zdravilu Ceplene je bila večja pri bolnikih v primerjavi z zdravimi osebami. Vendar ta razlika ni bila statistično značilna. Ni znano, ali histamin prehaja skozi placentno.

Biotransformacija/Izločanje

Histamin se iz organizma izloča s presnavljanjem v ledvicah, jetrih in drugih tkivih. Najpomembnejša encima, vključena v presnavljanje histamina, sta HNMT (histamin-N-metiltransferaza in DAO (diamin oksidaza). Metaboliti se v glavnem izločajo z urinom. Povprečna razpolovna doba pri bolnikih je bila 0,75 do 1,5 ure.

Na farmakokinetične lastnosti histamina starost ali telesna masa nimata bistvenega vpliva. Očistek zdravila Ceplene je pri ženskah skoraj dvakrat višji, kar pomeni bistveno nižjo sistemsko izpostavljenost kot pri moških.

Ledvična okvara

Farmakokinetika histamina je podobna pri zdravih prostovoljcih z normalnim delovanjem ledvic in pri prostovoljcih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro. Pri preiskovancih s hudo ledvično okvaro je

pri plazemskih koncentracijah histamina prišlo do znižanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, pri drugih preiskovancih pa znižanje krvnega tlaka ni bilo opazno. To pomeni, da so preiskovanci s hudo ledvično okvaro morda bolj občutljivi na vplive eksogeno vnešenega histamina na zniževanja krvnega tlaka kot preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic ali preiskovanci z blago ali zmerno ledvično okvaro. Čeprav stopnja ledvične okvare le malo vpliva na farmakokinetične lastnosti histamina, je pri predpisovanju histamina bolnikom s hudo ledvično okvaro potrebna previdnost.

Okvara jeter

Izvedena je bila študija za primerjavo farmakokinetike histamina pri zdravih prostovoljcih v primerjavi z bolniki z blagimi, zmernimi ali hudimi jetrnimi okvarami. V varnostnih parametrih ali farmakodinamiki ni bilo klinično značilnih razlik. Plazemske koncentracije histamina so se zelo spreminjale in so bile bistveno višje pri skupinah bolnikov z zmernimi ali hudimi jetrnimi okvarami (mediani sta bili 10- oziroma 5-krat višji kot pri zdravih prostovoljcih). Pri bolnikih z različnimi stopnjami jetrnih okvar se lahko za 30–60 minut po uporabi zdravila Ceplene+IL-2 pojavi tahikardija ali hipotenzija.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, lokalnega prenašanja in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Študij kancerogenosti z zdravilom Ceplene niso izvedli.

Histaminijev diklorid pri podganah ali kuncih v odmerkih z nekaj stokrat večjo sistemsko izpostavljenostjo kot pri klinični izpostavljenosti ni bil teratogen. Pri podganjih samicah, ki so prejemale zdravilo v obdobju pred parjenjem do 7. dneva brejosti, se je nekoliko zmanjšalo število vsaditev in število zarodkov, sposobnih za preživetje, vendar brez kakršnega koli odziva na odmere in v skladu z zgodovinskimi kontrolnimi podatki. Razvojne med- in postnatalne študije so pokazale, da visoki odmerki histaminijevega diklorida povzročajo toksičnost pri materi ter da se pri potomcih v obdobju sesanja kažejo znaki toksičnosti (manj živih mladičev v 21. dnevu sesanja, v primerjavi s 4 dnevom), vendar ne več v obdobju, ko nehajo sesati.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, sredstvi za razredčevanje ali raztopinami za infuzije.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 mL steklena viala tipa I, z bromobutilnim gumijastim zamaškom in odstranljivo aluminijasto zaporko, ki vsebuje 0,5 mL raztopine (0,70 mL vključno s presežkom).

Vsak karton vsebuje 14 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Ceplene

Viale vsebujejo 0,70 mL raztopine (vključno s presežkom), kar omogoča izvlek odmerka za enkratno 0,5 mL odmerek.

Bolnikom je treba preskrbeti polipropilenske brizge z zamaškom in jim dati navodila za izvlek 0,5 mL raztopine v brizgo.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati zaradi morebitne prisotnosti delcev in opaznega obarvanja. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Interlevkin-2 (IL-2; aldeslevkin)

Razredčeni IL-2, odmerjen v polipropilenske tuberkulinske brizge s pokrovčkom, mora pripraviti farmacevt v kontroliranih aseptičnih pogojih in hraniti v hladilniku pri temperaturi 2°C – 8°C.

Za navodila za začetno **rekonstitucijo** in nadaljnje redčenje do 200 µg/ml interlevkina-2 (aldeslevkina) pred dajanjem glejte komercialno dostopen povzetek glavnih značilnosti zdravila [SmPC] za IL-2.

Navodila za odmerjanje IL-2 (aldeslevkin)

IL-2 (aldeslevkin) farmacevt v aseptičnih pogojih rekonstituira, razredči in odmeri v polipropilenske tuberkulinske brizge s pokrovčkom glede na telesno maso posameznega bolnika (glejte tabelo odmerjanja aldeslevkina, spodaj) v priporočenem odmerku 16.400 i.e./kg telesne mase (1 µg/kg). Bolniku se lahko izda prednapolnjene tuberkulinske brizge z zamaškom za samoinjiciranje za obdobje največ dveh tednov. Hkrati z brizgami mora bolnik prejeti tudi navodila, da je treba brizge do uporabe hraniti v hladilniku pri temperaturi 2°C – 8°C.

Kemična stabilnost in sterilnost razredčenega aldeslevkina (odmerjenega v polipropilenske tuberkulinske brizge z zamaškom) sta bili v študijah dokazani za tri tedne, če je bilo redčenje opravljeno v kontroliranih, aseptičnih pogojih in aldeslevkin shranjen v hladilniku pri temperaturi 2°C – 8°C.

OPOMBA: Odmerjanje aldeslevkina se mora izvajati v kontroliranih aseptičnih pogojih.

Odmerjanje razredčenega IL-2 (aldeslevkin) za posameznega bolnika

Razredčeni IL-2 (aldeslevkin) aseptično izvlecite v sterilne polipropilenske tuberkulinske brizge s pokrovčkom, za vsakega bolnika v odmerku 1 µg/kg telesne mase, z najmanjšim standardnim odmernim volumnom 0,25 mL (50 µg) in največjim odmerkom 0,5 mL (100 µg). Odmerni volumni, glede na telesno maso bolnika, so navedeni v Preglednici 3 spodaj. V tej preglednici je naveden tudi volumen, potreben v primeru, ko je predpisano 20-odstotno zmanjšanje odmerka.

Preglednica 3: Tabela odmerjanja za IL-2 (aldeslevkin)

Telesna masa bolnika (kg)	Standardni odmerek (µg)	Volumen injiciranja* (mL)	20-odstotno zmanjšanje odmerka volumen injiciranja (mL)**
≤50	50	0,25	0,20
>50 do ≤60	60	0,30	0,25
>60 do ≤70	70	0,35	0,30
>70 do ≤80	80	0,40	0,30
>80 do ≤90	90	0,45	0,35
>90 do ≤100	100	0,50	0,40
>100	100	0,50	0,40

* Volumen injiciranja, zaokrožen na najbližjih 0,05 mL

** Volumni injiciranja, ki temeljijo na 20-odstotnem zmanjšanju odmerka, so zaokroženi, zato dejanska znižanja odmerka nihajo od 15–25 %.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/08/477/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07/10/2008

Datum zadnjega podaljšanja: 26/07/2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora letno predložiti posodobitev vseh novih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo ob prvi remisiji, ob sočasnem zdravljenju z interlevkinom-2 (IL-2).	Letno, sočasno s predložitvijo rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL raztopina za injiciranje
histaminijev diklorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 0,5 mL raztopine vsebuje 0,5 mg histaminijevega diklorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, voda za injekcije in natrijev hidroksid in/ali klorovodikova kislina za uravnavanje pH.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.
14 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
Samo za subkutano uporabo.
Injicirajte počasi v času 5–15 minut.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati glede morebitne prisotnosti delcev in opaznega obarvanja. Uporabite samo bistro in brezbarvno raztopino.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/08/477/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ceplene

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL raztopina za injiciranje
histaminijev diklorid
Samo za subkutano uporabo.

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 mL

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ceplene 0,5 mg/0,5 mL raztopina za injiciranje histaminijev diklorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ceplene in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ceplene
3. Kako uporabljati zdravilo Ceplene
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ceplene
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ceplene in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ceplene sodi v skupino t.i. imunomodulatornih zdravil. Ta zdravila pomagajo imunskemu sistemu telesa v boju proti boleznim, kot je rak, z izboljševanjem naravne vloge imunskega sistema v boju proti bolezni. Učinkovina v zdravilu Ceplene je histaminijev diklorid, ki je popolnoma enak kot snov, ki je naravno prisotna v človeškem telesu. Uporablja se skupaj z majhnim odmerkom interleukina-2 (IL-2), zdravila, ki prav tako pomaga imunskemu sistemu v boju proti bolezni, kot je rak.

Zdravilo Ceplene se uporablja pri odraslih bolnikih skupaj z IL-2 za zdravljenje specifične vrste levkemije, imenovane akutna mieloična levkemija (AML), ki je rak matičnih krvotvornih celic v kostnem mozgu. Uporablja se za vzdrževanje faze remisije (obdobja, v katerem je bolezen manj huda ali je ni mogoče zaznati). Zdravljenje z zdravilom Ceplene v kombinaciji z IL-2 bo vašemu imunskemu sistemu pomagalo napasti preostale rakave celice po predhodnem zdravljenju raka.

Med zdravljenjem boste vedno uporabljali IL-2 IN zdravilo Ceplene. Če imate kakršna koli vprašanja o zdravilu Ceplene ali IL-2, se posvetujete s svojim zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ceplene

Ne uporabljajte zdravila Ceplene

- če ste alergični (preobčutljivi) na histamin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate resne težave s srcem.
- če jemljete katero od navedenih zdravil:
 - steroide, kot je prednizon in deksametazon. Ti se uporabljajo za zaviranje delovanja imunskega sistema (imunosupresivi) in za ublažitev vnetij,
 - klonidin, zdravilo za zniževanje povišanega krvnega tlaka,
 - antagoniste H₂, kot so cimetidin, ranitidin, famotidin ali nizatidin, ki se uporabljajo za zdravljenje želodčnih razjed, slabe prebave (dispepsije) ali zgage.
- če so vam presadili matične celice (vrsta presaditve kostnega mozga).
- če ste noseči.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ceplene se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravila Ceplene se ne sme injicirati hkrati z IL-2. Najprej je treba injicirati IL-2. Zdravilo Ceplene se injicira 1 do 3 minute kasneje.

Zdravilo Ceplene je treba injicirati počasi, v plast tkiva neposredno pod kožo (subkutano), v času trajanja od približno 5 do 15 minut. Hitro injiciranje lahko povzroči padec krvnega tlaka, zaradi česar lahko občutite omotico ali se celo onesvestite.

Zdravljenje z zdravilom Ceplene boste pričeli v bolnišnici pod nadzorom zdravnika. Ob začetku zdravljenja je potreben nadzor vašega odzivanja na zdravilo. Zdravnik bo preveril vaš krvni tlak, srčni utrip in delovanje pljuč. Med zdravljenjem bo zdravnik izvedel tudi nekaj krvnih preiskav.

Če ste imeli katero od spodaj navedenih bolezni ali stanj, vas bodo nekaj dni zdravljenja ali v naslednjih ciklih zdravljenja spremljali v bolnišnici:

- krvaveče razjede,
- možganska kap,
- zožanje arterij (sistemska periferna arterijska bolezen),
- bolezni srca (za resne težave s srcem glejte zgoraj „Ne uporabljajte zdravila Ceplene“),
- avtoimunske bolezni v preteklosti (bolezen, pri kateri imunski sistem napada lastne telesne celice ali tkiva, kot je na primer sistemski lupus, revmatoidni artritis, vnetne črevesne bolezni ali psoriaza).

Če jemljete katero koli drugo zdravilo, navedeno v poglavju „Druga zdravila in zdravilo Ceplene“, ali če boste v kratkem operirani ali boste imeli rentgensko preiskavo na način, ki zahteva injiciranje, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Če imate okužbo, vas bo zdravnik pozorno spremljal. Če ste 14 dni pred začetkom zdravljenja imeli kakšno okužbo, ki je zahtevala zdravljenje z zdravili (antibiotiki, antimikotiki ali protivirusnimi zdravili), vas bo zdravnik posebej pozorno spremljal.

Če imate težave z ledvicami, se pred začetkom uporabe tega zdravila o tem pogovorite z zdravnikom. Pojavi se lahko znižanje krvnega tlaka.

Če imate težave z jetri, se pred začetkom uporabe tega zdravila o tem pogovorite z zdravnikom. Zdravnik lahko spremeni odmerek zdravila.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ceplene se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ker ni na voljo podatkov o uporabi zdravila v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Ceplene

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil, se pred uporabo zdravila Ceplene o tem pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Nekaterih izmed navedenih zdravil ne smete jemati med zdravljenjem z zdravilom Ceplene ali pa je pri tem potrebna posebna previdnost:

- **Steroidi**, kot sta prednizon in deksametazon. Ti se uporabljajo za zaviranje delovanja imunskega sistema (imunosupresiv) in za zmanjšanje vnetja (glejte poglavje zgoraj „Ne uporabljajte zdravila Ceplene“).
- **Antagonisti H₂**, kot so cimetidin, ranitidin, famotidin ali nizatidin. Uporabljajo se za zdravljenje želodčnih razjed, slabe prebave (dispepsije) ali zgage (glejte poglavje zgoraj „Ne uporabljajte zdravila Ceplene“).
- **Antihistaminiki** za zdravljenje alergij.
- Določeni **antipsihotiki**, kot so klorpromazin, flupentiksol, tioridazin, klozapin in risperidon. Ti se uporabljajo za zdravljenje psihičnih težav.
- **Triciklični antidepressivi**, kot so amitriptilin, imipramin ali **zaviralci monoaminooksidaze**, kot so fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin ali moklobemid. Uporabljajo se za zdravljenje depresije.
- **Zdravila proti malariji ali zdravila za zdravljenje okužb, ki povzročajo spolno bolezen.**
- **Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta**, kot so propranolol, metoprolol, atenolol. Uporabljajo se za zdravljenje angine pectoris in motenj srčnega utripa.
- Katero koli drugo zdravilo za **povišan krvni tlak** (na primer tiazidni diuretiki [bendrofluazid], zaviralci ACE [kaptopril], kalcijevi antagonisti [nifedipin] ali zaviralci alfa [prazosin]).

Če boste v kratkem **operirani** ali boste imeli **rentgensko preiskavo** na način, ki zahteva injiciranje, o jemanju zdravila Ceplene predhodno obvestite lečečega zdravnika. Določena zdravila, ki se uporabljajo pri operacijah (na primer zdravila za zaviranje živčno-mišičnega prenosa in narkotična protibolečinska zdravila) ali določena barvila za uporabo pri rentgenskem slikanju, lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

Nosečnost in dojenje

O uporabi zdravila Ceplene v času nosečnosti ni nobenih podatkov. Zdravila Ceplene in IL-2 se zato v času nosečnosti ne sme uporabljati.

Ženske in moški morajo med zdravljenjem z zdravilom Ceplene in IL-2 uporabljati učinkovito kontracepcijo, saj se odsvetuje zanositev v času jemanja tega zdravila.

Ni znano, ali se zdravilo Ceplene pojavlja v mleku doječe matere. Zdravila Ceplene in IL-2 se v času dojenja ne sme uporabljati.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte strojev v času ene ure po uporabi zdravila Ceplene, saj lahko to povzroči znižanje krvnega tlaka in omočitost, lahko glavo ter zamegljen vid, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Ceplene

Pri uporabi zdravila Ceplene natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje s tem zdravilom mora predpisati in nadzorovati zdravnik z ustreznim poznavanjem akutne mieloične levkemije.

Priporočeni odmerki

Ker boste uporabljali IL-2 in zdravilo Ceplene v kombinaciji, so navedene informacije o odmerjanju obeh zdravil:

Interlevkin-2 (IL-2)

IL-2 se injicira dvakrat na dan v obliki subkutane injekcije (v plast tkiva neposredno pod kožo), 1 do 3 minute pred injiciranjem zdravila Ceplene. Vsak odmerek se izračuna na podlagi vaše telesne mase. Zdravnik vam bo predpisal količino odmerka in način injiciranja.

Zdravilo Ceplene

Običajni odmerek zdravila Ceplene je 0,5 mL raztopine dvakrat na dan, dan s počasnim subkutanim injiciranjem (v plast tkiva neposredno pod kožo).

Zdravilo Ceplene se injicira 1 do 3 minute po injiciranju IL-2.

Oba, IL-2 in zdravilo Ceplene se injicirata dvakrat na dan, med injiciranjema pa naj preteče vsaj 6 ur.

Obdobja zdravljenja in obdobja premora med zdravljenji

Zdravljenje z IL-2 in zdravilom Ceplene traja 81 tednov in je ciklično.

- Prvih 18 tednov: IL-2 in zdravilo Ceplene boste uporabljali vsak dan 3 tedne, obdobju zdravljenja pa bodo sledili 3 tedni premora (brez kakršnega koli zdravljenja).
- Naslednjih 63 tednov: IL-2 in zdravilo Ceplene boste uporabljali vsak dan 3 tedne, obdobju zdravljenja pa bo sledilo 6 tednov premora (brez kakršnega koli zdravljenja).

Samoinjiciranje zdravila Ceplene

Zdravnik se lahko odloči, da si lahko IL-2 in zdravilo Ceplene injicirate sami.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta pokazala, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati sami, preden vas usposobljen strokovnjak o tem ustrezno ne pouči.

Priporoča se, da je pri samoinjiciranju zdravila vedno nekdo prisoten, na primer odrasel družinski član, prijatelj ali drug skrbnik, ki vam lahko pomaga v primeru omotičnosti ali omedlevice.

Nadaljnja navodila za samoinjiciranje zdravila preberite v poglavju „NAVODILA ZA SAMOINJICIRANJE ZDRAVILA CEPLENE“ na koncu teh navodil za uporabo.

Zdravnik vam lahko priporoča uporabo črpalke za brizgo za uravnavanje injiciranja zdravila Ceplene. Če uporabljate črpalko za brizgo, upoštevajte navodila za uporabo, ki jih je predložil proizvajalec, ter navodila za uporabo, ki vam jih je dal vaš zdravnik ali medicinska sestra.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Ceplene, kot bi smeli

Zdravilo uporabljajte natančno tako, kot vam je bilo predpisano. Če ste si po nesreči injicirali večji odmerek zdravila, kot bi smeli, se nemudoma obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ceplene

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek zdravila. Nadaljujte zdravljenje v skladu z navodili. Če ste pozabili vzeti enega od dnevnih odmerkov, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ceplene

Če želite prenehati z jemanjem zdravila Ceplene, se prej posvetujte z zdravnikom. Nemudoma obvestite zdravnika, če ste prenehali jemati zdravilo Ceplene na podlagi svoje odločitve.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi zdravila Ceplene, kot je navedena v tem navodilu za uporabo:

Hipotenzija (nizek krvni tlak) se lahko pojavi zelo pogosto in lahko povzroči omotičnost in omedlevico. Če opazite hud padec krvnega tlaka po uporabi zdravila Ceplene, se posvetujte z zdravnikom takoj ali vsaj pred dajanjem nadaljnjih injekcij zdravila Ceplene.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihalnih (respiratornih) poti
- povečano število določenih belih krvnih celic v krvi (eozinofilija) in upad števila trombocitov (trombocitopenija)
- glavobol in omotičnost
- spremenjen okus (disgevizija)
- pospešen krvni utrip (tahikardija)
- zardevanje
- kašljanje, težave pri dihanju (dispneja)
- slabost, slaba prebava (dispepsija) in driska
- kožni izpuščaji
- bolečine v sklepih in mišicah (artralgija in mialgija)
- vnetja zrnate kože na mestu injiciranja, utrujenost, povišana telesna temperatura (pireksija), rdečina na mestu injiciranja, občutek vročine, reakcija na mestu injiciranja, srbečica na mestu injiciranja, simptomi podobni gripi, tresenje (mrzlica), vnetje in bolečine na mestu injiciranja.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov)

- znižanje števila belih krvničk (levkopenija)
- znižanje števila določene vrste belih krvničk (nevtropenija)
- vnetje pljuč (pljučnica)
- izguba apetita (anoreksija)
- težave pri spanju (nespečnost)
- občutenje lastnega srčnega utripa (palpitacije)
- zamašitev nosu
- bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha in suha usta
- vnetje želodca (gastritis)
- napihnjenost trebuha (trebušna distenzija)
- nenormalna pordelost kože (eritem), povečano potenje (hiperhidroza), nočno potenje in srbenje (pruritus)
- bolečine v okončinah in v hrbtu
- koprivnica, modrice, izpuščaji in otekline na mestu injiciranja, oslabelost (astenija) in bolečine v prsih

Dodatni neželeni učinki, opaženi pri uporabi zdravila Ceplene pri drugih vrstah zdravljenja:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- suha koža
- tesnoba
- občutek nelagodja ali neudobja
- zadrževanje tekočine v telesu, zlasti v nogah (edem)
- hujšanje

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri 1 od 10 bolnikov)

- občutek vrtoglavice (vertigo)
- vaše telo ne proizvaja zadostne količine tiroksina, kemične snovi v telesu, imenovane hormon (hipotiroidizem)
- upad števila rdečih krvnih celic (anemija)
- izguba vode iz telesa (dehidracija)
- depresija
- zbadanje, mravljinca ali odrevenelost kože (parestezija)
- vročinski oblivi
- sopenje
- zaprtost, otečen trebuh, vneta usta
- bolečina in nastanek novih tkiv v koži okoli mesta injiciranja

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ceplene

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na viali. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati zaradi morebitne prisotnosti delcev in opaznega obarvanja. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ceplene

- Učinkovina je histaminijev diklorid. Ena viala vsebuje 0,5 mg histaminijevega diklorida v 0,5 mL raztopine.

- Druge sestavine zdravila so voda za injekcije in natrijev klorid, zdravilo pa lahko vsebuje tudi natrijev hidroksid in/ali klorovodikovo kislino za uravnavanje pH.

Izgled zdravila Ceplene in vsebina pakiranja

Zdravilo Ceplene je prozorna, brezbarvna tekočina. Zdravilo Ceplene je v stekleni viali s sivim gumijastim zamaškom in modro odstranljivo aluminijasto zaščitno zaporko.

Zdravilo Ceplene je na voljo v škatlah s 14 vialami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Laboratoires Delbert
49 Rue Rouelle
75015 Paris
France

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

NAVODILA ZA SAMOINJICIRANJE ZDRAVILA CEPLENE

V tem poglavju so navedeni podatki o tem, kako si lahko sami date injekcijo zdravila Ceplene.

Za splošne podatke o odmerjanju in uporabi zdravila Ceplene in IL-2 glejte poglavje 3 „Kako uporabljati zdravilo Ceplene“.

Pozorno preberite naslednja navodila. Zelo pomembno je, da si ne poskušate zdravila injicirati sami, preden vas zdravnik ali medicinska sestra o tem ustrezno ne pouči. Če niste prepričani o tem, kako si samoinjicirati zdravilo, ali imate kakršna koli vprašanja, se po pomoč obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro.

Če med ali po injiciranju občutite omedlevico ali vrtoglavico, pred naslednjim injiciranjem o tem obvestite zdravnika. Morda bo zdravnik podaljšal čas injiciranja ali spremenil odmerek zdravila.

Zdravilo Ceplene in IL-2 si morate injicirati dvakrat na dan s subkutanim injiciranjem (v plast tkiva neposredno pod kožo) v skladu z navodili zdravnika.

Vedno najprej injicirajte IL-2. Zdravilo Ceplene se injicira **1 do 3 minute kasneje**.

Zdravila Ceplene ne smete mešati z nobenim drugim zdravilom in ga ne razredčevati.

Zdravnik vam bo pojasnil način priprave in injiciranja IL-2.

Priporočamo, da je pri **samoinjiciranju zdravila Ceplene vedno nekdo prisoten**, na primer odrasel družinski član, prijatelj ali drug skrbnik, ki vam lahko pomaga v primeru omedlevice ali vrtoglavice.

PRIPRAVA ZA INJICIRANJE ZDRAVILA CEPLENE

Za pripravo odmerka zdravila Ceplene boste potrebovali:

- 1 vialo raztopine zdravila Ceplene (0,5 mL)
- 1 sterilno kalibrirano brizgo z iglo
- 1 alkoholno krpico

Način

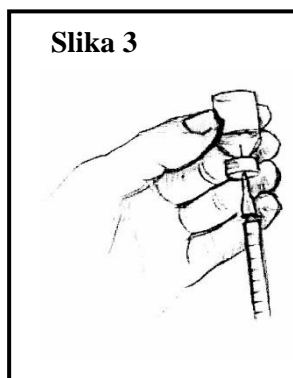
1. Iz škatle vzemite 1 vialo. Na nalepki na viali preverite rok uporabnosti (EXP).
2. Ne uporabljajte, če je rok uporabnosti že pretekel zadnji dan navedenega meseca.
3. Roke temeljito operite z milom in vodo.
4. Ponovno preverite nalepko na viali in se prepričajte, ali uporabljate pravo zdravilo. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Če ni, uporabite drugo vialo in o tem obvestite zdravnika ali farmacevta.
5. Z vialo odstranite plastični pokrovček. Pod njim je zaporka z notranjim delom iz gume.
6. Z alkoholno krpico očistite gumijasti del zaporka. Zaporka se ne dotikajte z rokami.
7. Primite sterilno brizgo. Na njej so številčne oznake. Vsaka označba (0,1; 0,2; 0,3 itd.) predstavlja eno desetino mililitra (0,1 mL). S pokrovčkom na igli potegnite bat brizge nazaj in v brizgo potegnite zrak do ravni (število mililitrov) v skladu z navodili zdravnika. **Glejte sliko 1.**



8. Potegnite pokrovček z igle. Viala naj stoji na ravni podlagi in vanjo naravnost skozi gumijasto zaporko vstavite iglo.
9. Bat brizge potisnite navzdol, tako da boste zrak iztisnili v vialo. **Glejte sliko 2.**



10. Primite vialo z eno in iglo z drugo roko in vialo obrnite na glavo. Brizgo namestite tako, da bo vrh igle le malo nad gumijasto zaporko, vendar še vedno v raztopini. **Glejte sliko 3.**



11. Počasi potegnite bat nazaj in v brizgo potegnite raztopino do ravni (število mililitrov), kot vam je naročil vaš zdravnik. Če se v brizgi pojavijo mehurčki, raztopino ponovno iztisnite iz brizge nazaj v vialo in nato ponovno napolnite brizgo.
12. Iglo vzemite iz viala. Brizge ne odlagajte in pazite, da se igla ne bo ničesar dotaknila.
13. Na iglo ponovno namestite pokrovček. Brizgo položite na čisto ravno površino.
14. V viali bo morda ostalo nekoliko raztopine. To vrnite farmacevtu, ki bo zdravilo varno odstranil.
OPOMBA: Viala zdravila Ceplene vsebuje presežek za lažji izvlek enkratnega 0,5 mL odmerka.
15. Ponovno preverite, ali ste v brizgo potegnili ustrezno količino zdravila.
16. Vzemite brizgo in sledite „NAVODILOM ZA INJICIRANJE“ v nadaljevanju.

NAVODILA ZA INJICIRANJE

Po navadi boste uporabili dva odmerka po 0,5 mL na dan, razen če vam zdravnik predpiše manjše odmerke.

Za injiciranje boste potrebovali:

- 1 pripravljeno brizgo za injiciranje IL-2 (preberite navodila za uporabo IL-2 in upoštevajte navodila zdravnika o odmerjanju)
- 1 pripravljeno brizgo z zdravilom Ceplene
- alkoholno(e) krpico(e)
- merilnik časa, uro ali ročno uro s sekundnim kazalcem
- zabožnik, zaščiten pred luknjanjem, za varno odstranitev uporabljenih brizg

Način

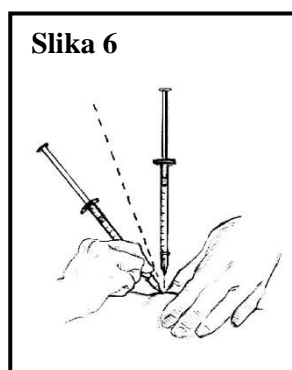
1. Izberite udoben, dobro osvetljen prostor, kjer se lahko usedete in uležete. Pripravljene brizgi z IL-2 in zdravilom Ceplene ter odprto alkoholno krpico položite tako, da jih lahko dosežete. Zaradi lastne varnosti se usedite na prostor, kjer se lahko tudi naslonite nazaj ali uležete po injiciranju zdravil.
2. V skladu z navodili injicirajte IL-2.
3. Počakajte 1 do 3 minute.
4. Izberite mesto, kamor boste injicirali zdravilo Ceplene. Izberete lahko notranjo ali zunanjo stran stegen, rok ali trebuh. **Zdravila Ceplene in IL-2 ne smete injicirati na isto mesto.** Na primer, če boste IL-2 injicirali v levo roko, potem lahko zdravilo Ceplene injicirate v levo ali desno stegno, trebuh ali desno roko. Vedno menjajte mesto injiciranja. Možna mesta injiciranja so prikazana na **sliki 4.**



5. Prepričajte se, da je izbrano mesto dovolj razkrito. Z alkoholno krpico očistite mesto načrtovanega injiciranja. Počakajte 10 sekund, da se posuši.
6. S palcem in kazalcem primite kožo na očiščenem mestu, vendar je pri tem ne stiskajte. **Glejte sliko 5.**



7. Iglo postavite v navpičen položaj (90°) ali pod kotom 45° stopinj glede na kožo in jo z enim hitrim gibom potisnite pod kožo, kolikor globoko lahko. Igla mora biti pod kožo, vendar ne v žili v podkožju. **Glejte sliko 6.**



8. Bat potegnite rahlo nazaj. **Če se pojavi kri, ne injicirajte zdravila Ceplene, saj je v tem primeru igla v žili.** Iglo potegnite ven in brizgo odstranite v skladu z navodili. Postopek ponovite z novo brizgo z zdravilom Ceplene, čeprav so 3 minute po injiciranju IL-2 že potekle.
9. Poglejte številčne oznake na vsaki brizgi. Vsaka označba (0,1; 0,2; 0,3 itd.) predstavlja eno desetino mililitra (0,1 mL).
10. Bat brizge potisnite navzdol in injicirajte eno desetino mililitra (0,1 ml) vsako minuto ali še počasneje, če vam je tako naročil zdravnik. **Glejte sliko 7.**



11. **Zdravila Ceplene nikoli ne injicirajte hitreje ali vsega naenkrat.**
12. Ko je brizga prazna, odstranite iglo iz kože.
13. Nežno pritisnite na mesto injiciranja z alkoholno krpico, vendar ga pri tem ne drgnite.
14. Po injiciranju zdravila Ceplene ostanite v **sedečem položaju ali se ulezite za 20 minut.**
15. Brizgo odvrzite v poseben zabojnik v skladu z navodili.