

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 100 mg силтуксимаб (siltuximab) прах за концентрат за инфузионен разтвор. След реконституиране разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на ml.

SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 400 mg силтуксимаб (siltuximab) прах за концентрат за инфузионен разтвор. След реконституиране разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на ml.

Силтуксимаб е химерно (човешко-мише) моноклонално антитяло имуноглобулин G1κ (IgG1κ), получено в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер (Chinese hamster ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Лекарственият продукт е лиофилизиран бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SYLVANT е показан за лечение на възрастни пациенти с мултицентрична болест на Castelman (multicentric Castelman's disease, MCD), които са негативни за човешки имунодефицитен вирус (HIV) и човешки херпес вирус-8 (human herpesvirus-8, HHV-8).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се прилага от квалифицирани медицински специалисти и под съответното медицинско наблюдение.

Дозировка

Препоръчителната доза е 11 mg/kg силтуксимаб, приложена в рамките на 1 час като интравенозна инфузия на всеки 3 седмици до неуспех на лечението.

Критерии за лечение

Трябва да се провеждат хематологични лабораторни изследвания преди всяка доза на терапията със SYLVANT през първите 12 месеца и на всеки трети цикъл на прилагане след това. Преди да се приложи инфузията лекарят трябва да прецени дали да отложи лечението, ако критериите за лечение, посочени в таблица 1 не са изпълнени. Не се препоръчва намаляване на дозата.

Таблица 1: Критерии за лечение

Лабораторен показател	Изисквания преди първото прилагане на SYLVANT	Критерии за повторно лечение
Абсолютен брой неутрофили	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Брой тромбоцити	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Хемоглобин ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT може да увеличи нивото на хемоглобина при пациентите с MCD.

Терапията със SYLVANT трябва да се преустанови, ако пациентът е с тежка инфекция или някаква тежка нехематологична токсичност и може да бъде възобновена при същата доза след възстановяване.

Ако пациентът развие тежка реакция, свързана с инфузията, анафилаксия, тежка алергична реакция или синдром на освобождаване на цитокини, свързан с инфузията, по-нататъшното прилагане на SYLVANT трябва да се преустанови. Трябва да се обмисли преустановяване на приложението на лекарствения продукт, ако има повече от две отлагания на дози поради токсичност, свързана с лечението по време на първите 48 седмици.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При клинични проучвания не са наблюдавани големи различия във фармакокинетиката (ФК) или в профила на безопасност, свързани с възрастта. Не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания, за да се изследва ФК на силтуксимаб при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на силтуксимаб при деца на възраст под 17 години не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Силтуксимаб трябва да се прилага като интравенозна инфузия.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Съпътстващи активни, сериозни инфекции

Инфекции, включително локализиранни инфекции, трябва да бъдат лекувани преди приложение на SYLVANT. По време на клинични проучвания са наблюдавани сериозни инфекции, включително пневмония и сепсис (вж. точка 4.8).

Хипоглобулинемия се наблюдава при 4 до 11,3% от пациентите в клиничното проучване. Понижение в общите нива на IgG, IgA, или IgM под нормата се наблюдава в диапазона от 4 до 11% от пациентите в изпитването на MCD (проучване 1).

Пациенти с клинично значими инфекции са изключвани от всички клинични проучвания със SYLVANT, включително тези, за които е известно, че са положителни за повърхностен антиген на хепатит В. Съобщени са два случая на реактивиран хепатит В, когато SYLVANT е прилаган съпътстващо с висока доза дексаметазон и бортезомиб, мелфалан и преднизон при пациенти с мултиплен миелом.

SYLVANT може да маскира признаци и симптоми на остро възпаление, включващи потискане на високата температура и нивата на реагентите на острата фаза, като С-реактивен протеин (C-reactive protein, CRP). Следователно, лекарите трябва много внимателно да проследяват пациентите, получаващи лечение, за да открият сериозни инфекции.

Ваксинации

Живи, атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно или в рамките на 4 седмици преди започване на лечение със SYLVANT, тъй като клиничната безопасност не е установена.

Липидни показатели

При пациенти, лекувани със SYLVANT са наблюдавани повишени триглицериди и холестерол (липидни показатели) (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат лекувани в съответствие с настоящите клинични ръководства за терапия на хиперлипидемия.

Реакции, свързани с инфузията и свръхчувствителност

По време на интравенозна инфузия със SYLVANT, реакциите свързани с инфузията, които са изразени в лека до умерена степен, могат да се преодолеят при намаляване на скоростта или спиране на инфузията. След отшумяване на реакцията, може да се обмисли подновяване на инфузията при по-ниска скорост и терапевтично приложение на антихистамини, ацетаминофен и кортикостероиди. При пациенти, които не понасят инфузията след тези интервенции, лечението със SYLVANT трябва да се преустанови. По време на или след инфузията, лечението трябва да се преустанови при пациенти, които имат тежки реакции на свръхчувствителност, свързани с инфузията (напр. анафилаксия). Лечението на тежки реакции към инфузията трябва да бъде провеждано в зависимост от признаците и симптомите на реакцията. Трябва да има на разположение подходящ персонал и лекарствени продукти за лечение на анафилаксия, ако възникне такова състояние (вж. точка 4.8).

Малигнени заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти може да повишат риска от малигнено заболяване. Въз основа на ограничения опит със силтуксимаб, настоящите данни не показват повишен риск от малигнено заболяване.

Гастроинтестинална перфорация

В клинични проучвания със силтуксимаб се съобщава за гастроинтестинална (GI) перфорация, въпреки че проучванията не са при MCD. Да се използва с повишено внимание при пациенти, които може да са изложени на повишен риск от развитие на GI перфорация. Пациенти със симптоми, които може да са свързани със или предполагат GI перфорация трябва да бъдат незабавно изследвани.

Чернодробно увреждане

След лечение със SYLVANT в клиничните изпитвания се съобщава преходно или интермитентно леко до умерено повишение на нивата на чернодробните трансминази или на други чернодробни функционални показатели като билирубин. Пациентите с известно чернодробно увреждане, лекувани със SYLVANT, както и пациентите с повишени нива на трансминазите или билирубина трябва да се проследяват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

При неклинични проучвания е установено, че интерлевкин-6 (IL-6) намалява активността на цитохром P450 (CYP450). Свързаният от силтуксимаб биоактивен IL-6 може да доведе до повишаване на метаболизма на субстратите на CYP450, защото ензимната активност на CYP450 ще се нормализира. Следователно, прилагането на силтуксимаб със субстрати на CYP450 с тесен терапевтичен индекс, има потенциала да промени терапевтичните ефекти и токсичност на тези лекарствени продукти, поради промяна в пътищата на CYP450. Препоръчва се проследяване на ефекта (напр. варфарин) или концентрацията на лекарствения продукт (напр. циклоспорин или теофилин) при започване или преустановяване на терапия със силтуксимаб при пациенти, лекувани съпътстващо с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP450 и имат тесен терапевтичен индекс. Дозата на съпътстващите лекарствени продукти трябва да се коригира, ако е необходимо. Ефектът на силтуксимаб върху ензимната активност на CYP450 може да се задържи в продължение на няколко седмици след спиране на терапията. Лекарите, предписващи лекарството трябва също да бъдат внимателни, когато SYLVANT се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4, при които понижаването на ефективността е нежелателно (напр. перорални контрацептиви).

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при тази популация.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението (вж. точка 4.5).

Бременност

Липсват данни от употребата на силтуксимаб при бременни жени. Проучвания при животни със силтуксимаб не показват неблагоприятен ефект върху бременността или ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Силтуксимаб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Силтуксимаб трябва да се прилага при бременни жени само, ако ползата категорично превишава риска.

Като други имуноглобулин G антитела, силтуксимаб преминава през плацентата, както е наблюдавано при проучвания с маймуни. Следователно, кърмачета родени от жени, лекувани със силтуксимаб, може да са изложени на повишен риск от инфекция, и се препоръчва повишено внимание при приложение на живи ваксини при тези кърмачета (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали силтуксимаб се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията със силтуксимаб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на силтуксимаб върху фертилитета не са оценявани при хора. Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение със силтуксимаб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Силтуксимаб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Инфекции (включително инфекции на горните дихателни пътища), сърбеж, обрив, артралгия и диария са най-честите нежелани реакции, възникващи при > 20% от пациентите, лекувани със силтуксимаб в клинични проучвания при болестта на Castleman (CD). Най-сериозната нежелана реакция, свързана с приложението на силтуксимаб е анафилактична реакция.

Данните от всички пациенти, лекувани със силтуксимаб като монотерапия (n = 370) формират общата основа на оценка на безопасността.

Таблица 2 отразява честотата на установените нежелани реакции при 87 MCD пациенти (Проучване 1, Проучване 2 и Проучване 3), лекувани с препоръчителната доза от 11 mg/kg на всеки 3 седмици (подробности са дадени в точка 5.1).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 2 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти с MCD, лекувани със силтуксимаб при препоръчителната доза от 11 mg/kg на всеки 3 седмици. В рамките на системно-органните класове, нежеланите реакции са изброени по честота, като са използвани следните категории: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани реакции при пациенти, лекувани със силтуксимаб в клинични проучвания на MCD^a

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	
много чести	Инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, назофарингит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
много чести	Неутропения, тромбоцитопения
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	Анафилактична реакция
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
много чести	Хипертриглицеридемия, хиперурикемия
Чести	Хиперхолестеролемия
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	Замаяност, главоболие
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
много чести	Орофарингеална болка
<i>Съдови нарушения</i>	
много чести	Хипертония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	Гадене, коремна болка, повръщане, запек, диария, гастроезофагеална рефлуксна болест, разязвяване в устата

<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	Обрив, сърбеж, екзема
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
много чести	Артралгия, болка в крайниците
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
много чести	Бъбречно увреждане
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
много чести	Локализиран оток
<i>Изследвания</i>	
много чести	Повишено тегло

^a Всички пациенти с CD, лекувани със силтуксимаб при препоръчителна доза от 11 mg/kg на всеки 3 седмици [включително преминали на SYLVANT от плацебо пациенти (N = 87)].

Реакции, свързани с инфузията и свръхчувствителност

При клинични проучвания, силтуксимаб се свързва с реакция, свързана с инфузията или реакция на свръхчувствителност при 5,1% (тежка реакция при 0,8%) от пациентите, лекувани със силтуксимаб като монотерапия.

При продължително лечение на пациенти с MCD със силтуксимаб в препоръчителната доза 11 mg/kg през 3 седмици, реакции, свързани с инфузията, или реакции на свръхчувствителност възникват с честота 6,3% (1,3% за тежките реакции).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране в клиничните изпитвания. В случай на предозиране пациентът трябва да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно трябва да се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, интерлевкинови инхибитори, АТС код: L04AC11.

Механизъм на действие

Силтуксимаб е човешко-мише химерно моноклонално антитяло, което образува високо афинитетни, стабилни комплекси с разтворими биологично активни форми на човешкия IL-6. Силтуксимаб предотвратява свързването на човешкия IL-6 с разтворими и мембранно свързани рецептори на IL-6 (IL-6R), като по този начин инхибира образуването на хексамерния сигнален комплекс с gp130 върху клетъчната повърхност. Интерлевкин-6 е плеiotропен про-възпалителен цитокин, произвеждан от множество клетъчни типове, включително Т-клетки и В-клетки, лимфоцити, моноцити и фибробласти, както и злокачествени клетки. Установено е, че IL-6 участва в различни нормални физиологични процеси, като индукция на имуноглобулиновата секреция, инициране на чернодробната синтеза на острофазови протеини и стимулиране на пролиферацията и диференциацията на хемопоеичните прекурсорни клетки. Свръхпроизводството на IL-6 при хронични възпалителни заболявания и злокачествени заболявания е свързано с анемия и кахексия и се предполага, че има централна роля в пролиферацията на плазматични клетки и системните манифестации при пациенти с CD.

Фармакодинамични ефекти

In vitro, силтуксимаб инхибира дозозависимо растежа на клетъчна линия от IL-6 зависим миши плазмоцитом като отговор на човешки IL-6. В култури от човешки хепатомни клетки IL-6 стимулираното производство на серумен амилоид А, протеина на острата фаза, се инхибира дозозависимо от силтуксимаб. По същия начин, в култури на човешки В-лимфомни клетки на Burkitt производството на имуноглобулин М протеин в отговор на IL-6 е дозозависимо инхибирано от силтуксимаб.

Биомаркери

Установено е, че IL-6 стимулира експресията в острата фаза на С-реактивния протеин (CRP). Механизмът на действие на силтуксимаб е неутрализиране на биологична активност на IL-6, която може да бъде измерена индиректно чрез супресия на CRP. Лечението със силтуксимаб при MCD води до бързо и трайно понижение на серумните концентрации на CRP. Измерването на концентрациите на IL-6 в серума или плазмата по време на лечението не трябва да се използва като фармакодинамичен маркер, тъй като комплексът от неутрализирано от силтуксимаб IL-6-антитяло интерферира с настоящите имунологични методи за количествено определяне на IL-6.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучване 1

Проведено е фаза 2, многонационално, рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на силтуксимаб (11 mg/kg на всеки 3 седмици) в сравнение с плацебо в комбинация с най-добри поддържащи грижи при пациенти с MCD. Лечението е продължило до неуспех на лечението (определено като прогресия на заболяването въз основа на увеличаване на симптомите, радиологична прогресия или влошаване на функционалния статус) или неприемлива токсичност. Общо 79 пациенти със симптоматична MCD са рандомизирани и лекувани. Медианата на възрастта е 47 години (диапазон 20-74) в рамото на силтуксимаб и 48 години (диапазон 27-78) в рамото на плацебо. Повече пациенти от мъжки пол са включени в рамото с плацебо (85% в плацебо срещу 56% в групата на силтуксимаб). Скорът по ECOG (0/1/2) на изходно ниво е съответно 42%/45%/13% в рамото на силтуксимаб и 39%/62%/0% в рамото на плацебо. В началото на проучването, 55% от пациентите в рамото на силтуксимаб и 65% от пациентите в рамото на плацебо са получавали предходна системна терапия за MCD и 30% от пациентите на силтуксимаб и 31 % от тези на плацебо са лекувани с кортикостероиди. Хистологичният подтип е сходен при двете терапевтични рамена 33% с хиалин-васкуларен подтип, 23% с плазмоцитен подтип и 44% със смесен подтип.

Първичната крайна точка на проучването е устойчивост на тумора и симптоматичен отговор, дефиниран като туморен отговор, оценен от независим преглед като пълно обратно развитие или стабилизиране на проспективно събрани MCD симптоми, в продължение на най-малко 18 седмици без неуспех на лечението.

При проучване 1 се наблюдава статистически значима разлика при независим преглед на устойчивостта на тумора и симптоматична степен на отговора в рамото на силтуксимаб в сравнение с рамото на плацебо (съответно 34% срещу 0%; 95% CI: 11,1; 54,8; p = 0,0012). Общият процент на повлияване на тумора се оценява на базата на модифицирани критерии на Cheson, както и от независим преглед и оценка на изследователя.

Основни резултати за ефикасността от проучване 1 са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3: Крайни точки за ефикасност от проучване 1

Крайни точки за ефикасност	Силтуксимаб +BSC*	Плацебо+BSC	P-стойност ^a
Първична крайна точка за ефикасност			
Устойчив тумор & симптоматичен отговор (независим преглед)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012

Вторични крайни точки за ефикасност			
Устойчив тумор & симптоматичен отговор (преглед на изследователя)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Най-добър туморен отговор (независим преглед)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Най-добър туморен отговор (оценка на изследователя)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Време до неуспех от лечението	Не е достигнато	134 дни	0,0084; HR 0,418
Увеличение на хемоглобина > 15 g/l (0,9 mmol/l) на Седмица 13/популация оценена по отговора на хемоглобин	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Развитие на тумора & симптоматичен отговор (дни) - независим преглед; медиана (минимално, максимално)	340 (55; 676) ^б	N/A ^в	N/A
Устойчив пълен симптоматичен отговор ^г	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Продължителност на устойчив пълен симптоматичен отговор (дни) медиана (минимално, максимално)	472 (169; 762) ^д	N/A	N/A

* Най-добри поддържащи грижи

^а Коригирано за употреба на кортикостероиди при рандомизацията

^б Към момента на първичния анализ, данните за 19 от 20 тумора и симптоматичните респондери бяха цензурирани поради продължаващия отговор

^в N/A = “Неприложимо”, няма респондери в групата на плацебо, следователно, продължителността не е приложима

^г Пълен симптоматичен отговор се дефинира като намаление със 100% на изходната обща оценка на симптомите на MCD поддържано в продължение на поне 18 седмици преди неуспех на лечението

^д Данните на 11 от 13 пълни симптоматични респондери бяха цензурирани поради продължаващия отговор

Проспективно са събирани признаци и симптоми свързани с MCD. Общата оценка от всички симптоми (по-нататък обща оценка на симптомите, свързани с MCD) е сумата от оценките на тежестта (NCI-CTCAE степен) на признаците и симптомите [обща свързани с MCD (умора, неразположение, хиперхидроза, нощни изпотявания, повишена температура, загуба на тегло, анорексия, туморна болка, диспнея и сърбеж), автоимунни явления, задържане на течности, невропатия и нарушения на кожата]. Изчислена е процентната промяна от изходното ниво при признаци и симптоми, свързани с MCD и общия скор на симптомите, свързани с MCD при всеки цикъл. Пълен симптоматичен отговор се дефинира като намаление със 100% на изходния общ скор на симптомите на MCD поддържано в продължение на поне 18 седмици преди неуспех на лечението.

Отговорът на хемоглобина се дефинира като промяна спрямо изходните нива от ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) на Седмица 13. Статистически значима разлика се наблюдава при отговор на хемоглобина в рамото на силтуксимаб, в сравнение с рамото на плацебо (съответно 61,3% срещу 0%; $p = 0,0002$).

Анализи по подгрупи

Анализи и за двете първични и вторични крайни точки на различни подгрупи, включващи възраст (< 65 години и ≥ 65 години); раса (бяла и непринадлежащи на бялата раса); регион (Северна Америка, Европа, Среден Изток и Африка, и Азиатски Пасифик); употреба на кортикостероиди на изходно ниво (да и не); предшестващо лечение (да и не); и MCD хистология (плазматична и смесена хистология) последователно показат, че лечебният ефект е благоприятен за рамото със силтуксимаб, с изключение на подгрупата с хиалин-васкуларен тип, в която нито един пациент не постига определението за първична крайна точка. Подобен лечебен ефект при пациенти лекувани със силтуксимаб е показан във всички основни вторични крайни точки при подгрупата с хиалин-васкуларен тип. Избрани резултати за ефикасност от проучване 1 в подгрупата с хиалин-васкуларен тип са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4: Избрани крайни точки за ефикасност в подгрупата с хиалин-васкуларен тип от проучване 1

Крайни точки за ефикасност	Силтуксимаб+BSC*	Плацебо+BSC	95% CI ^a
Първична крайна точка за ефикасност			
Устойчив туморен и симптоматичен отговор (независим преглед)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^б
Вторични крайни точки за ефикасност			
Устойчив тумор & симптоматичен отговор (преглед на изследователя)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Най-добър туморен отговор (независим преглед)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Най-добър туморен отговор (оценка на изследователя)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Време до неуспех от лечението	206 дни	70 дни	(0,17; 1,13) ^в
Увеличение на хемоглобина > 15 g/l (0,9 mmol/l) на Седмица 13/популация оценена по отговора на хемоглобин	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Устойчив пълен симптоматичен отговор ^г	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Най-добри поддържащи грижи

^a 95% доверителен интервал за разликата в пропорции

^б N/A = “Неприложимо”, няма респондери, поради това 95% доверителен интервал е неприложимо

^в 95% доверителен интервал за коефициента на риск

^г Пълен симптоматичен отговор се дефинира като намаление със 100% на изходната обща оценка на симптомите на MCD поддържано в продължение на поне 18 седмици преди неуспех на лечението

Проучване 2

В допълнение към Проучване 1 са налице данни за ефикасност при пациенти с CD от проучване с едно рамо, фаза 1 (Проучване 2). В това проучване 37 пациенти с CD (35 пациенти с MCD) са били лекувани със силтуксимаб. При 16-те пациенти с MCD, лекувани с 11 mg/kg на всеки 3 седмици, общата честота на повлияване на тумора при независим преглед е 43,8% като 6,3% са с пълен отговор. Всички туморни отговори са трайни за > 18 седмици. В това проучване, 16 от 35-те-пациенти с MCD са с хиалин-васкуларен подтип; 31% от тези пациенти имат радиологичен отговор въз основа на независим преглед и 88% показват отговор клинично подобрене, както е дефинирано в протокола.

Проучване 3

Открито, многоцентрово, нерандомизирано проучване фаза 2 оценява безопасността и ефикасността на удължено лечение със силтуксимаб при 60 пациенти с MCD, участвали преди това в Проучване 1 (41 пациенти) или Проучване 2 (19 пациенти). Медианата на продължителност на лечението със силтуксимаб е 5,52 години (граница: 0,8 до 10,8 години); над 50% от пациентите получават лечение със силтуксимаб в продължение на ≥5 години. След проследяване с медиана от 6 години никой от 60-те пациенти не е починал и контрол на заболяването се поддържа при 58 от 60 пациенти.

Най-висока обща доза при клинични проучвания

Най-високото общо количество силтуксимаб на доза, прилагано при което и да е клинично изпитване досега е 2 190 mg (11 mg/kg).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със силтуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация при CD (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След първото приложение на силтуксимаб (доза, варираща от 0,9 до 15 mg/kg), площта под кривата концентрация-време (AUC) и максималната серумна концентрация (C_{max}) се увеличава пропорционално на дозата, а клирънсът (CL) е независим от дозата. След прилагане на единична доза при препоръчителната схема на прилагане (11 mg/kg веднъж на всеки 3 седмици), клирънсът е $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/ден и полуживотът е $16,3 \pm 4,2$ дни. След многократно приложение на препоръчителната доза, е установено, че клирънсът на силтуксимаб е непроменлив във времето и системното кумулиране е умерено (индекс на кумулиране 1,7). В съответствие с полуживота след първата доза, серумните концентрации достигат нива на стационарно състояние на шестата инфузия (интервали на всеки 3 седмици), със средни ($\pm$ SD) максимални и минимални концентрации съответно от 332 ± 139 и 84 ± 66 µg/ml.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за генериране на анти-лекарствени антитела (имуногенност). Имуногенността на силтуксимаб е оценена с помощта на методите антиген-свързващ ензимен имунологичен тест (enzyme immunoassay, EIA) и имунологичен тест (ECLIA) базиран на електрохемилюминисценция (electrochemiluminescence, ECL).

В клинични проучвания, включително монотерапия и в комбинация, проби от общо 432 пациенти са били налични за изследване за анти-силтуксимаб антитела, от които 189 пациенти с най-малко една проба са изследвани с високо толерантен тест за лекарствен продукт ECLIA. Честотата на измерими анти-силтуксимаб антитела е общо 0,9% (4/432) и 2,1% (4/189) при пациентите с най-малко една проба, изследвана с високо толерантния тест за лекарствен продукт ECLIA.

Допълнителни анализи за имуногенност са проведени при всички положителни проби от 4 пациенти с открити анти-силтуксимаб антитела. Никой от тези пациенти няма неутрализиращи антитела. Няма данни за променена безопасност или ефикасност при пациентите, които са развили антитела към силтуксимаб.

Специални популации

Кръстосан популационен фармакокинетичен (ФК) анализ е проведен чрез използване на данни от 378 пациенти с различни заболявания, които са получили самостоятелно силтуксимаб при дози, вариращи от 0,9 до 15 mg/kg. Ефектите на различни променливи върху фармакокинетиката на силтуксимаб са оценени в анализите.

Клирънсът на силтуксимаб се увеличава с увеличаване на телесното тегло, но въпреки това не се налага корекция на дозата спрямо телесното тегло, тъй като приложението е на база mg/kg. Следните фактори не са имали клиничен ефект върху клирънса на силтуксимаб: пол, възраст и етническа принадлежност. Ефектът на анти - силтуксимаб антитела статуса не е изследван, тъй като не са налице достатъчен брой пациенти положителни за анти - силтуксимаб антитела.

Старческа възраст

Популационната фармакокинетика на силтуксимаб е анализирана, за да се оценят ефектите на демографските характеристики. Резултатите не показват значима разлика във фармакокинетиката на силтуксимаб при пациенти на възраст над 65 години в сравнение с пациентите на възраст 65 години или по-млади.

Бъбречно увреждане

Не е провеждано официално проучване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на силтуксимаб. При пациенти с изходно изчислен креатининов клирънс 12 ml/min или по-висок, няма значим ефект върху фармакокинетиката на силтуксимаб. Четирима пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 12 до 30 ml/min) са включени в базата данни.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано официално проучване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на силтуксимаб. При пациенти с изходни стойности на аланин трансаминаза до 3,7 пъти над горната граница на нормата, изходни стойности на албумин, вариращи от 15 до 58 g/l и изходни стойности на билирубин, вариращи от 1,7 до 42,8 mg/dl няма значим ефект върху фармакокинетиката на силтуксимаб.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на силтуксимаб не са установени при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане, проведени при малки дългоопашати макаци в дози от 9,2 и 46 mg/kg/седмица (до 22 пъти по-голяма експозиция в сравнение с пациенти, лекувани с 11 mg/kg на всеки 3 седмици), със силтуксимаб не показват признаци, показателни за токсичност. Наблюдавани са леко намаляване на Т-клетъчния антицяло зависим отговор и намаляване на размера на герминативните центрове в далака след имунизация с хемоцианин (Keyhole limpet hemocyanin, KLH), които се считат за фармакологични отговори на IL-6 инхибирането и не са от токсикологично значение.

Силтуксимаб (9,2 и 46 mg/kg/седмица) не води до токсичност на репродуктивния тракт при дългоопашати макаци. При мишки, с подкожно приложено моноклонално антицяло срещу миши IL-6, не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските.

По време на проучване за ембриофеталното развитие, където силтуксимаб е прилаган интравенозно на бременни дългоопашати макаци (гестационен ден 20 - 118) в дози от 9,2 и 46 mg/kg/седмица не е наблюдавана токсичност за майката или фетуса. Силтуксимаб преминава през плацентата по време на бременността, поради което серумните концентрации на силтуксимаб на фетуса на гестационен ден (GD) 140 са подобни на концентрациите на майката. Хистопатологично изследване на лимфоидни тъкани от GD140 фетуси не показват морфологични отклонения в развитието на имунната система.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност със силтуксимаб при гризачи. Данни от проучвания, проведени със силтуксимаб и други IL-6 инхибитори предполагат, че потенциалът на силтуксимаб да предизвика канцерогенност е нисък. Въпреки това, има и доказателства, които предполагат, че инхибирането на IL-6 може да потисне имунните отговори, имунния надзор и да намали защитата срещу определени тумори. Следователно, не може да бъде напълно изключена повишена податливост на специфични тумори.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Полисорбат 80
Захароза

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

4 години

След реконституиране и разреждане

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 8 часа при стайна температура (вж. точка 6.6).

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне/реконституиране/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага.

Ако не бъде използван веднага, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

8 ml флакон от стъкло тип I със запушалка от еластомер и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 100 mg силтуксимаб. Опаковка от 1 флакон.

SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

30 ml флакон от стъкло тип I със запушалка от еластомер и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 400 mg силтуксимаб. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

- Използвайте асептична техника.
- Изчислете дозата, нужния общ обем реконституиран разтвор SYLVANT и броя на необходимите флакони. Препоръчва се игла за подготовка с размер 21 G (1½ инча) (38 mm). Саковете за инфузия (250 ml) трябва да съдържат 5% декстроза и трябва да бъдат направени от поливинилхлорид (PVC) или полиолефин (PO), или полипропилен (PP), или полиетилен (PE). Алтернативно могат да се използват PE бутилки.
- Оставете флакона(ите) със SYLVANT да достигнат стайна температура (15°C до 25°C) за около 30 минути. SYLVANT трябва да остане при стайна температура по време на подготовката.

Всеки флакон от 100 mg трябва да бъде реконституиран с 5,2 ml вода за инжекции за еднократна употреба до получаване на разтвор 20 mg/ml.

Всеки флакон от 400 mg трябва да бъде реконституиран с 20 ml вода за инжекции за еднократна употреба до получаване на разтвор 20 mg/ml.

- Внимателно завъртете (НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ, НЕ РАЗБИВАЙТЕ И НЕ ВЪРТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО) реконституираните флакони, за да се улесни разтварянето на праха. Не изтегляйте съдържанието докато цялото количество прах не се е разтворило напълно. Прахът трябва да се разтвори за по-малко от 60 минути. Проверете флаконите за наличие

на частици и промяна в цвета преди приготвяне на дозата. Не използвайте, ако е видимо мътен или ако са налични чужди частици и/или има промяна в цвета на разтвора.

- Разредете общия обем на дозата реконституиран разтвор до 250 ml със стерилна 5% декстроза, като изтеглите обем, равен на обема на реконституирания SYLVANT от сака с 250 ml 5% декстроза. Бавно добавете общия обем на реконституирания разтвор SYLVANT към инфузионния сак от 250 ml. Внимателно разбъркайте.
- Реконституираният разтвор трябва да се съхранява не повече от 2 часа преди да се добави в инфузионния сак. Инфузията трябва да бъде приключена в рамките на 6 часа след добавянето на реконституирания разтвор в инфузионния сак. Приложете разределения разтвор за период от 1 час, използвайки набори с покритие от PVC или полиуретан (PU), или PE, с вграден 0,2-микронен вътрешен филтър от полиетерсулфон (PES). SYLVANT не съдържа консерванти, затова не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.
- Не са провеждани физични биохимични изследвания за съвместимост, за да се оцени едновременното приложение на SYLVANT с други лекарствени продукти. Не вливайте SYLVANT едновременно с други лекарства в една и съща интравенозна система.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
EU/1/14/928/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 май 2014 г.
Дата на последно подновяване: 2 април 2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
САЩ

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ирландия

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Трябва да се създаде регистър, за да се събере информация за пациенти с болестта на Castleman, които са кандидати да получат Sylvant или в момента с подложени на лечение със Sylvant. Регистърът трябва да се допълва или до 100 пациенти, или за 5 години, което е по-голямо. ПРУ трябва да предоставя таблични данни на СНМР на всеки 12 месеца в съответствие с цикъла на периодичния доклад за безопасност (ПАДБ), включително и данни само за тези пациенти, които са кандидати за лечение със силтуксимаб.	Протокол: 31/12/2014 Първи актуализирани таблични данни: 30/11/2015 (в съответствие с очаквания цикъл на ПДП)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
силтуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg силтуксимаб. След реконституиране разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на милилитър.
Всеки флакон съдържа 400 mg силтуксимаб. След реконституиране разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на милилитър.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80, захароза

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозна инфузия след реконституиране и разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/928/001 (100 mg)
EU/1/14/928/002 (400 mg)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SYLVANT 100 mg прах за концентрат
SYLVANT 400 mg прах за концентрат
силтуксимаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

SYLVANT 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

силтуксимаб (siltuximab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SYLVANT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен SYLVANT
3. Как се прилага SYLVANT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SYLVANT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SYLVANT и за какво се използва

Какво представлява SYLVANT

SYLVANT е лекарство, което съдържа активното вещество силтуксимаб.

Силтуксимаб е моноклонално антитяло (специализиран тип протеин), което се свързва избирателно с антиген (прицелен протеин) в организма, наречен интерлевкин-6 (IL-6).

За какво се използва SYLVANT

SYLVANT се използва за лечение на възрастни пациенти с мултицентрична болест на Кастелман (multicentric Castelman's disease, MCD), които нямат инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) и човешки херпес вирус-8 (human herpesvirus-8, HHV-8). Мултицентричната болест на Кастелман причинява доброкачествени тумори (неракови образувания), които се развиват в лимфните възли в организма. Симптомите на това заболяване може да включват чувство на умора, нощно изпотяване, чувството за изтръпване и загуба на апетит.

Как действа SYLVANT

Пациентите с болест на Кастелман произвеждат твърде много IL-6. Счита се, че това допринася за необичайния растеж на някои клетки в лимфните възли. Силтуксимаб се свързва към IL-6, блокира действието му и спира необичайния клетъчен растеж. Това помага да се намали размера на засегнатите лимфни възли, което ограничава симптомите на болестта и трябва да Ви помогне да извършвате нормалните Ви ежедневни задачи.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен SYLVANT

Не трябва да Ви се прилага SYLVANT:

Ако сте силно алергични към силтуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен SYLVANT, ако:

- имате инфекция в момента – това е необходимо, защото SYLVANT може да понижи способността на тялото Ви да разпознава или да се бори с инфекциите, и инфекциите може да се влошат.
- Ви предстои ваксинация или може да се наложи да имате такава в близко бъдеще - това е така, защото някои ваксини не трябва да се прилагат със SYLVANT.
- имате високо ниво на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия) - това е така, защото SYLVANT може да повиши тези нива. Вашият лекар може да Ви предпише лекарства за да коригира това.
- имате заболяване, като стомашна язва или дивертикулит, които могат да увеличат риска от разкъсване на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Признаците на развитие на такова разкъсване включват влошаване на стомашните болки, позиви за повръщане (гадене), промяна в чревните функции и повишена температура - ако получите някое от тях, веднага се свържете с Вашия лекар.
- имате заболяване на черния дроб или промени в чернодробните показатели при кръвни изследвания. Вашият лекар ще Ви наблюдава и ще проследява чернодробната Ви функция.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен SYLVANT.

Алергични реакции

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате тежка алергична реакция по време на или след инфузията. Признаците включват: затруднено дишане, стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж или замаяност, подуване на устните или обрив на кожата.

Инфекции

По-вероятно е да получите инфекции, докато се лекувате със SYLVANT.

Тези инфекции може да бъдат сериозни, като пневмония или инфекция на кръвта (наречена "сепсис").

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате някакви признаци на инфекция по време на лечението със SYLVANT. Признаците включват: кашлица, грипopodobни симптоми, неразположение, зачервяване и затопляне на кожата, повишена температура. Вашият лекар може да спре лечението Ви със SYLVANT незабавно.

Деца и юноши

Не е известно дали SYLVANT е безопасен и ефективен при тази популация, поради това SYLVANT не трябва да се прилага на деца и юноши.

Други лекарства и SYLVANT

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- теофилин, използван за лечение на астма
- варфарин, за разреждане на кръвта
- циклоспорин, използван по време на и след трансплантация на органи
- перорални контрацептиви, използвани за предпазване от бременност.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложен SYLVANT.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- SYLVANT не се препоръчва за употреба по време на бременност. Не е известно дали SYLVANT може да повлияе на бебето или на бременната или кърмеща жена.
- Вие не трябва да забременявате, докато се лекувате със SYLVANT и в продължение на 3 месеца след приключване на лечението. Вие трябва да използвате ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- В някои случаи, ако сте бременна и се нуждаете от лечение за болест на Кастелман, Вашият лекар може да реши, че ползата за Вашето здраве от приема на SYLVANT надвишава възможните рискове за плода, включващи повишен риск от инфекция и от употреба на някои ваксини при бебетата, родени от майки, на които е прилаган SYLVANT по време на бременността.
- Не е известно дали SYLVANT преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще продължите да използвате SYLVANT, или ще кърмите и ще преустановите приема на SYLVANT.

Шофиране и работа с машини

SYLVANT не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на колело и работа с инструменти или машини.

3. Как се прилага SYLVANT

SYLVANT ще Ви бъде приложен от Вашия лекар или медицинска сестра само в болница или клиника.

- Препоръчителната доза е 11 милиграма на килограм телесно тегло, приемана веднъж на всеки 3 седмици.
- SYLVANT ще бъде приложен като "интравенозна инфузия" (вливане във вена, обикновено в ръката).
- Ще бъде прилаган бавно за период от 1 час.
- По време на инфузията със SYLVANT ще бъдете наблюдавани за нежелани лекарствени реакции.
- Ще получавате лечение, докато с Вашият лекар решите, че повече няма да има полза от лечението.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза SYLVANT

Тъй като това лекарство ще бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложено прекалено много. Ако мислите, че сте получили твърде много SYLVANT, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Не е известно какви биха могли да бъдат нежеланите реакции от употребата на твърде много SYLVANT.

Ако спрете лечението със SYLVANT

Не трябва да спирате прилагането на SYLVANT, без първо да обсъдите това с лекуващия си лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да се появят с това лекарство.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите следните нежелани реакции, тъй като може да се наложи той или тя да спре лечението Ви:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- тежка алергична реакция - признаците могат да включват: затруднено дишане, стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж или замаяност, подуване на устните или обрив на кожата.

Другите странични ефекти включват:

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения)
- намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- сърбеж
- обрив, сърбящ кожен обрив (екзема)
- високи нива на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, която може да предизвика подагра
- абнормни показатели на бъбречната функция
- подуване на ръцете, краката, шията или лицето
- високо кръвно налягане
- респираторни инфекции - на носа, синусите или гърлото
- инфекция на пикочните пътища
- простуда
- възпалено гърло
- стомашни болки или дискомфорт, запек, диария, киселини, язви (рани) в устата, гадене, повръщане
- замаяност
- главоболие
- болка в ставите, болка в ръцете или краката
- наддаване на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- високо ниво на холестерол в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SYLVANT

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте, ако видите непрозрачни или чужди частици и/или, ако разтворът е оцветен след разтваряне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SYLVANT

- Активното вещество е силтуксимаб. Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 100 милиграма силтуксимаб. След разтваряне разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на милилитър.
- Другите съставки (помощни вещества) са хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и захароза.

Как изглежда SYLVANT и какво съдържа опаковката

- SYLVANT се доставя в стъклен флакон, съдържащ бял прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).
- SYLVANT се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Нидерландия

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

1. Използвайте асептична техника
2. Изчислете дозата, нужния общ обем реконституиран разтвор SYLVANT и броя на необходимите флакони. Препоръчва се игла за подготовка с размер 21 G (1½ инча) (38 mm). Саковете за инфузия (250 ml) трябва да съдържат 5% декстроза и трябва да бъдат направени от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин (PO), или полипропилен (PP), или полиетилен (PE). Алтернативно може да се използват PE бутилки.
3. Оставете флакона(ите) със SYLVANT да достигне(ат) стайна температура (15°C до 25°C) за около 30 минути. SYLVANT трябва да остане при стайна температура по време на подготовката. Всеки флакон трябва да се реконституира с 5,2 ml вода за инжекции за еднократна употреба до получаване на разтвор 20 mg/ml.
4. Внимателно завъртете (НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ, НЕ РАЗБИВАЙТЕ, И НЕ ВЪРТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО) реконституираните флакони, за да се улесни разтварянето на праха. Не изтегляйте съдържанието докато цялото количество прах не се е разтворило напълно.

- Прахът трябва да се разтвори за по-малко от 60 минути. Проверете флаконите за наличие на частици и промяна в цвета преди приготвяне на дозата. Не използвайте, ако е видимо мътен или ако са налични чужди частици и/или има промяна в цвета на разтвора.
5. Разредете общия обем на дозата реконституиран разтвор до 250 ml със стерилна 5% декстроза, като изтеглите обем, равен на обема на реконституирания SYLVANT от сака с 250 ml 5% декстроза. Бавно добавете общия обем на реконституирания разтвор SYLVANT към инфузионния сак от 250 ml. Внимателно разбъркайте.
 6. Реконституираният разтвор трябва да се съхранява не повече от 2 часа преди да се добави в инфузионния сак. Инфузията трябва да бъде приключена в рамките на 6 часа след добавянето на реконституирания разтвор в инфузионния сак. Приложете разредения разтвор за период от 1 час, използвайки набори с покритие от PVC или полиуретан (PU), или PE, с вграден 0,2-микронен вътрешен филтър от полиетерсулфон (PES). SYLVANT не съдържа консерванти, затова не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.
 7. Не са провеждани физични биохимични изследвания за съвместимост, за да се оцени едновременното приложение на SYLVANT с други лекарствени продукти. Не вливайте SYLVANT едновременно с други лекарства в една и съща интравенозна система.
 8. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Листовка: информация за пациента

SYLVANT 400 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

силтуксимаб (siltuximab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SYLVANT и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен SYLVANT
3. Как се прилага SYLVANT
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SYLVANT
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SYLVANT и за какво се използва

Какво представлява SYLVANT

SYLVANT е лекарство, което съдържа активното вещество силтуксимаб.

Силтуксимаб е моноклонално антитяло (специализиран тип протеин), което се свързва избирателно с антиген (прицелен протеин) в организма, наречен интерлевкин-6 (IL-6).

За какво се използва SYLVANT

SYLVANT се използва за лечение на възрастни пациенти с мултицентрична болест на Кастелман (multicentric Castelman's disease, MCD), които нямат инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) и човешки херпес вирус-8 (human herpesvirus-8, HHV-8). Мултицентричната болест на Кастелман причинява доброкачествени тумори (не-ракови образувания), които се развиват в лимфните възли в организма. Симптомите на това заболяване може да включват чувство на умора, нощно изпотяване, чувството за изтръпване и загуба на апетит.

Как действа SYLVANT

Пациентите с болест на Кастелман произвеждат твърде много IL-6. Счита се, че това допринася за необичайния растеж на някои клетки в лимфните възли. Силтуксимаб се свързва към IL-6, блокира действието му и спира необичайния клетъчен растеж. Това помага да се намали размера на засегнатите лимфни възли, което ограничава симптомите на болестта и трябва да Ви помогне да извършвате нормалните Ви ежедневни задачи.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен SYLVANT

Не трябва да Ви се прилага SYLVANT:

Ако сте силно алергични към силтуксимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен SYLVANT, ако:

- имате инфекция в момента – това е необходимо, защото SYLVANT може да понижи способността на тялото Ви да разпознава или да се бори с инфекциите, и инфекциите може да се влошат.
- Ви предстои ваксинация или може да се наложи да имате такава в близко бъдеще - това е така, защото някои ваксини не трябва да се прилагат със SYLVANT.
- имате високо ниво на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия) - това е така, защото SYLVANT може да повиши тези нива. Вашият лекар може да Ви предпише лекарства за да коригира това.
- имате заболяване, като стомашна язва или дивертикулит, които могат да увеличат риска от разкъсване на стомаха или червата (стомашно-чревна перфорация). Признаците на развитие на такова разкъсване включват влошаване на стомашните болки, позиви за повръщане (гадене), промяна в чревните функции и повишена температура - ако получите някое от тях, веднага се свържете с Вашия лекар.
- имате заболяване на черния дроб или промени в чернодробните показатели при кръвни изследвания. Вашият лекар ще Ви наблюдава и ще проследява чернодробната Ви функция.

Ако някое от горните се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен SYLVANT.

Алергични реакции

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате тежка алергична реакция по време на или след инфузията. Признаците включват: затруднено дишане, стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж или замаяност, подуване на устните или обрив на кожата.

Инфекции

По-вероятно е да получите инфекции, докато се лекувате със SYLVANT.

Тези инфекции може да бъдат сериозни, като пневмония или инфекция на кръвта (наречена "сепсис").

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако имате някакви признаци на инфекция по време на лечението със SYLVANT. Признаците включват: кашлица, грипозодобни симптоми, неразположение, зачервяване и затопляне на кожата, повишена температура. Вашият лекар може да спре лечението Ви със SYLVANT незабавно.

Деца и юноши

Не е известно дали SYLVANT е безопасен и ефективен при тази популация, поради това SYLVANT не трябва да се прилага на деца и юноши.

Други лекарства и SYLVANT

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- теофилин, използван за лечение на астма
- варфарин, за разреждане на кръвта
- циклоспорин, използван по време на и след трансплантация на органи
- перорални контрацептиви, използвани за предпазване от бременност.

Ако някое от изброените по-горе се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да Ви бъде приложен SYLVANT.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- SYLVANT не се препоръчва за употреба по време на бременност. Не е известно дали SYLVANT може да повлияе на бебето или на бременната или кърмеща жена.
- Вие не трябва да забременявате, докато се лекувате със SYLVANT и в продължение на 3 месеца след приключване на лечението. Вие трябва да използвате ефективни методи за контрацепция по време на лечението.
- В някои случаи, ако сте бременна и се нуждаете от лечение за болест на Кастелман, Вашият лекар може да реши, че ползата за Вашето здраве от приема на SYLVANT надвишава възможните рискове за плода, включващи повишен риск от инфекция и от употреба на някои ваксини при бебетата, родени от майки, на които е прилаган SYLVANT по време на бременността.
- Не е известно дали SYLVANT преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали ще продължите да използвате SYLVANT, или ще кърмите и ще преустановите приема на SYLVANT.

Шофиране и работа с машини

SYLVANT не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на колело и работа с инструменти или машини.

3. Как се прилага SYLVANT

SYLVANT ще Ви бъде приложен от Вашия лекар или медицинска сестра само в болница или клиника.

- Препоръчителната доза е 11 милиграма на килограм телесно тегло, приемана веднъж на всеки 3 седмици.
- SYLVANT ще бъде приложен като "интравенозна инфузия" (вливане във вена, обикновено в ръката).
- Ще бъде прилаган бавно за период от 1 час.
- По време на инфузията със SYLVANT ще бъдете наблюдавани за нежелани лекарствени реакции.
- Ще получавате лечение, докато с Вашият лекар решите, че повече няма да има полза от лечението.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза SYLVANT

Тъй като това лекарство ще бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви бъде приложено прекалено много. Ако мислите, че сте получили твърде много SYLVANT, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра. Не е известно какви биха могли да бъдат нежеланите реакции от употребата на твърде много SYLVANT.

Ако спрете лечението със SYLVANT

Не трябва да спирате прилагането на SYLVANT, без първо да обсъдите това с лекуващия си лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да се появят с това лекарство.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите следните нежелани реакции, тъй като може да се наложи той или тя да спре лечението Ви:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- тежка алергична реакция - признаците могат да включват: затруднено дишане, стягане в гърдите, хрипове, тежък световъртеж или замаяност, подуване на устните или обрив на кожата.

Другите странични ефекти включват:

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения)
- намаляване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- сърбеж
- обрив, сърбящ кожен обрив (екзема)
- високи нива на мазнини в кръвта (хипертриглицеридемия)
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, която може да предизвика подагра
- абнормни показатели на бъбречната функция
- подуване на ръцете, краката, шията или лицето
- високо кръвно налягане
- респираторни инфекции - на носа, синусите или гърлото
- инфекция на пикочните пътища
- простуда
- възпалено гърло
- стомашни болки или дискомфорт, запек, диария, киселини, язви (рани) в устата, гадене, повръщане
- замаяност
- главоболие
- болка в ставите, болка в ръцете или краката
- наддаване на тегло.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- високо ниво на холестерол в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SYLVANT

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте, ако видите непрозрачни или чужди частици и/или, ако разтворът е оцветен след разтваряне.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SYLVANT

- Активното вещество е силтуксимаб. Всеки флакон за еднократна употреба съдържа 400 милиграма силтуксимаб. След разтваряне разтворът съдържа 20 mg силтуксимаб на милилитър.
- Другите съставки (помощни вещества) са хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, полисорбат 80 и захароза.

Как изглежда SYLVANT и какво съдържа опаковката

- SYLVANT се доставя в стъклен флакон, съдържащ бял прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).
- SYLVANT се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Нидерландия

Производител

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба.

1. Използвайте асептична техника
2. Изчислете дозата, нужния общ обем реконституиран разтвор SYLVANT и броя на необходимите флакони. Препоръчва се игла за подготовка с размер 21 G (1½ инча) (38 mm). Саковете за инфузия (250 ml) трябва да съдържат 5% декстроза и трябва да бъдат направени от поливинил хлорид (PVC) или полиолефин (PO), или полипропилен (PP), или полиетилен (PE). Алтернативно може да се използват PE бутилки.
3. Оставете флакона(ите) със SYLVANT да достигне(ат) стайна температура (15°C до 25°C) за около 30 минути. SYLVANT трябва да остане при стайна температура по време на

- подготовката. Всеки флакон трябва да се реконституира с 20 ml вода за инжекции за еднократна употреба до получаване на разтвор 20 mg/ml.
4. Внимателно завъртете (НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ, НЕ РАЗБИВАЙТЕ, И НЕ ВЪРТЕТЕ ЕНЕРГИЧНО) реконституираните флакони, за да се улесни разтварянето на праха. Не изтегляйте съдържанието докато цялото количество прах не се е разтворило напълно. Прахът трябва да се разтвори за по-малко от 60 минути. Проверете флаконите за наличие на частици и промяна в цвета преди приготвяне на дозата. Не използвайте, ако е видимо мътен или ако са налични чужди частици и/или има промяна в цвета на разтвора.
 5. Разрежете общия обем на дозата реконституиран разтвор до 250 ml със стерилна 5% декстроза, като изтеглите обем, равен на обема на реконституирания SYLVANT от сака с 250 ml 5% декстроза. Бавно добавете общия обем на реконституирания разтвор SYLVANT към инфузионния сак от 250 ml. Внимателно разбъркайте.
 6. Реконституираният разтвор трябва да се съхранява не повече от 2 часа преди да се добави в инфузионния сак. Инфузията трябва да бъде приключена в рамките на 6 часа след добавянето на реконституирания разтвор в инфузионния сак. Приложете разределения разтвор за период от 1 час, използвайки набори, с покритие от PVC или полиуретан (PU), или PE, с вграден 0,2-микронен вътрешен филтър от полиетерсулфон (PES). SYLVANT не съдържа консерванти, затова не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.
 7. Не са провеждани физични биохимични изследвания за съвместимост, за да се оцени едновременното приложение на SYLVANT с други лекарствени продукти. Не вливайте SYLVANT едновременно с други лекарства в една и съща интравенозна система.
 8. Неизползваният лакаствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.