

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσεως περιέχει 100 mg κόνεως siltuximab για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.

SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσεως περιέχει 400 mg κόνεως siltuximab για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.

Το siltuximab είναι ένα χμαιοκικό (ανθρώπου-μυός) μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G1κ (IgG1κ) που παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθήκης Κινεζικού Κρηκτικού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).

Το προϊόν είναι λυοφιλοποιημένη λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SYLVANT ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολυκεντρική νόσο Castleman (MCD) οι οποίοι είναι αρνητικοί για το ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και αρνητικοί για τον ανθρώπινο ερπητοϊό-8 (HHV-8).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται από ειδικευμένους επαγγελματίες υγείας και υπό κατάλληλη ιατρική επίβλεψη.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 11 mg/kg siltuximab χορηγούμενη σε διάστημα 1 ώρας με ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες έως την αποτυχία της θεραπείας.

Κριτήρια χορήγησης θεραπείας

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις πριν από κάθε δόση της θεραπείας με SYLVANT για τους πρώτους 12 μήνες και κάθε τρίτο κύκλο χορήγησης εφεξής. Πριν

από τη χορήγηση της έγχυσης, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να εξετάζει το ενδεχόμενο καθυστέρησης της θεραπείας εάν δεν πληρούνται τα κριτήρια χορήγησης θεραπείας που περιγράφονται στον Πίνακα 1. Δεν συνιστάται μείωση της δόσης.

Πίνακας 1: Κριτήρια χορήγησης θεραπείας

Εργαστηριακές παράμετροι	Απαιτούμενα πριν από την πρώτη χορήγηση του SYLVANT	Κριτήρια επαναχορήγησης
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Αιμοσφαιρίνη ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a Το SYLVANT μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με MCD

Η θεραπεία με SYLVANT θα πρέπει να αναστέλλεται σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρή λοίμωξη ή οποιαδήποτε σοβαρή μη αιματολογική τοξικότητα και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με την ίδια δόση μετά την ανάρρωση.

Εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή, σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, αναφυλαξία, σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών που σχετίζονται με την έγχυση, η περαιτέρω χορήγηση του SYLVANT θα πρέπει να διακόπτεται. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμακευτικού προϊόντος εάν υπάρχουν περισσότερες από 2 καθυστερήσεις της δόσης λόγω τοξικοτήτων που σχετίζονται με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 εβδομάδων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές, σχετιζόμενες με την ηλικία διαφορές στη φαρμακοκινητική ή στο προφίλ ασφάλειας σε κλινικές μελέτες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες με σκοπό να εξεταστεί η φαρμακοκινητική του siltuximab σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του siltuximab σε παιδιά ηλικίας μέχρι 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το siltuximab πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Για να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Συνυπάρχουσες ενεργές σοβαρές λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των εντοπισμένων λοιμώξεων, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πριν από τη χορήγηση του SYLVANT. Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας και της σηψαιμίας, παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρατηρήθηκε υποσφαιριναιμία στο 4 έως 11,3% των ασθενών στην κλινική μελέτη. Ελάττωση των ολικών επιπέδων IgG, IgA, ή IgM κάτω του φυσιολογικού παρατηρήθηκαν σε εύρος 4 έως 11% των ασθενών στην κλινική μελέτη MCD (Μελέτη 1).

Σε όλες τις κλινικές μελέτες με το SYLVANT εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με κλινικά σημαντικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ήταν θετικοί στο επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β. Έχουν αναφερθεί δύο περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β όταν το SYLVANT συγχρηγήθηκε με υψηλή δόση δεξαμεθαζόνης και βορτεζομίμη, μελφαλάνη και πρεδνιζόνη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα.

Το SYLVANT μπορεί να συγκαλύψει τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής του πυρετού και των πρωτεϊνών της οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Ως εκ τούτου, οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν επιμελώς τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία προκειμένου να εντοπίσουν σοβαρές λοιμώξεις.

Εμβολιασμοί

Εμβόλια ζώντων εξασθενημένων μικροοργανισμών δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα ή εντός 4 εβδομάδων πριν την έναρξη του SYLVANT, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης (λιπιδαιμικές παράμετροι) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SYLVANT (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά την ενδοφλέβια έγχυση του SYLVANT, οι ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να βελτιωθούν μετά από επιβράδυνση ή διακοπή της έγχυσης. Μετά την αποδρομή της αντίδρασης μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της έγχυσης σε χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης και θεραπευτικής χορήγησης αντισταμινικών, ακεταμινοφαίνης και κορτικοστεροειδών. Σε ασθενείς που δεν ανέχονται την έγχυση μετά από αυτές τις παρεμβάσεις, το SYLVANT θα πρέπει να διακόπτεται. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτή, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ., αναφυλαξία). Η αντιμετώπιση των σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση θα πρέπει να καθοδηγείται από τα σημεία και τα συμπτώματα της αντίδρασης. Κατάλληλο προσωπικό και κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας, εφόσον παρουσιαστεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Κακοήθεια

Τα ανοσορρυθμιστικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας. Δεδομένης της περιορισμένης εμπειρίας με το siltuximab, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποδεικνύουν τυχόν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Έχει αναφερθεί διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε κλινικές δοκιμές με siltuximab, αλλά όχι σε δοκιμές MCD. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα. Απαιτείται άμεση αξιολόγηση των ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα που μπορεί να σχετίζονται με ή να υποδηλώνουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από θεραπεία με SYLVANT στα πλαίσια κλινικών δοκιμών, έχουν αναφερθεί παροδική ή διαλείπουσα ήπια έως μέτρια αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ή άλλων εργαστηριακών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας, όπως η χολερυθρίνη. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SYLVANT με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία καθώς και ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών ή χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Σε μη κλινικές μελέτες, είναι γνωστό ότι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μειώνει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Η πρόσδεση του siltuximab στη βιολογικώς δραστική IL-6 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο μεταβολισμό των υποστρώματων του CYP450, επειδή θα ομαλοποιηθεί η δραστηριότητα των ενζύμων του CYP450. Ως εκ τούτου, η χορήγηση του siltuximab με υποστρώματα του CYP450 που έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη έχει τη δυνατότητα να μεταβάλει τα θεραπευτικά αποτελέσματα και την τοξικότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων λόγω της μεταβολής των οδών του CYP450. Μετά την έναρξη ή τη διακοπή του siltuximab σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP450 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη, συνιστάται παρακολούθηση της επίδρασης (π.χ., βαρφαρίνη) ή της συγγέντρωσης του φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ., κυκλοσπορίνη ή θεοφυλλίνη). Η δόση των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να προσαρμόζεται όπως απαιτείται. Η επίδραση του siltuximab στην ενζυμική δραστηριότητα του CYP450 μπορεί να εμμένει για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει επίσης να επιδεικνύουν προσοχή όταν το siltuximab συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4, όταν δεν θα είναι επιθυμητή η μείωση της αποτελεσματικότητας (π.χ., από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε αυτόν τον πληθυσμό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 3 μήνες μετά τη διακοπή της (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του siltuximab σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με siltuximab δεν έδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην κύηση ή την ανάπτυξη του εμβρύου-κυνήματος (βλ. παράγραφο 5.3). Το siltuximab δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Το siltuximab θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυο γυναίκα μόνο εάν το όφελος υπερτερεί σαφώς του κινδύνου.

Όπως και με άλλα αντισώματα ανοσοσφαιρίνης G, το siltuximab διαπερνά τον πλακούντα όπως παρατηρείται σε μελέτες σε πηθήκους. Κατά συνέπεια, βρέφη που γεννιούνται από μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με siltuximab μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και συνιστάται

προσοχή κατά τη χορήγηση εμβολίων ζώντων μικροοργανισμών σε αυτά τα βρέφη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το siltuximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με siltuximab λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του siltuximab στη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ανθρώπους. Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποια επίδραση στη γονιμότητα της θεραπείας με siltuximab (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το siltuximab δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού), κνησμός, εξάνθημα, αρθραλγία και διάρροια ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν σε > 20% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με siltuximab στις κλινικές μελέτες της νόσου Castleman (CD). Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση του siltuximab ήταν αναφυλακτική αντίδραση.

Δεδομένα από όλους τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με siltuximab (n = 370) αποτελούν τη συνολική βάση της αξιολόγησης της ασφάλειας.

Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που εντοπίστηκαν στους 87 ασθενείς με MCD (Μελέτη 1, Μελέτη 2 και Μελέτη 3) που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δοσολογία των 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες (λεπτομέρειες παρέχονται στην παράγραφο 5.1).

Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με MCD που έλαβαν θεραπεία με siltuximab στη συνιστώμενη δοσολογία των 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες. Εντός της κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται σύμφωνα με επικεφαλίδες συχνότητας με χρήση των εξής κατηγοριών: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ και $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με MCD που αντιμετωπίστηκαν με siltuximab σε κλινικές μελέτες^a

Κατηγορία οργανικού συστήματος Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
πολύ συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, ρινοφαρυγγίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
συχνές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
πολύ συχνές	Υπερτριγλυκεριδαμία, υπερουριχαιμία

συχνές	Υπερχοληστερολαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
πολύ συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία
Διαταραχές των αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
πολύ συχνές	Άλγος στοματοφάρυγγα
Αγγειακές διαταραχές	
πολύ συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
πολύ συχνές	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
πολύ συχνές	Εξάνθημα, κνησμός, έκζεμα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
πολύ συχνές	Αρθραλγία, άλγος άκρου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
πολύ συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
πολύ συχνές	Εντοπισμένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	
πολύ συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο

^a Όλοι οι ασθενείς με CD που έλαβαν θεραπεία με siltuximab στη συνιστώμενη δόση των 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες [συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που πέρασαν ακολούθως στο άλλο σκέλος θεραπείας (N = 87)]

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση και αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε κλινικές μελέτες, το siltuximab συσχετίστηκε με σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση ή αντίδραση υπερευαισθησίας στο 5,1% (σοβαρή αντίδραση στο 0,8%) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με siltuximab.

Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με MCD με siltuximab στη συνιστώμενη δοσολογία των 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας προέκυψαν με συχνότητα 6,3% (1,3% για σοβαρές αντιδράσεις).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινά άμεσα κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς της ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC11.

Μηχανισμός δράσης

Το siltuximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού, το οποίο δημιουργεί σταθερά συμπλέγματα υψηλής συγγένειας με διαλυτές βιολογικώς ενεργές μορφές της ανθρώπινης IL-6. Το siltuximab εμποδίζει τη δέσμευση της ανθρώπινης IL-6 και σε διαλυτούς και σε συνδεδεμένους με τη μεμβράνη υποδοχείς της IL-6 (IL-6R), αναστέλλοντας έτσι το σχηματισμό του εξαμερικού συμπλέγματος σηματοδότησης με την gp130 στην κυτταρική επιφάνεια. Η ιντερλευκίνη 6 είναι μία πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους τύπους κυττάρων όπως τα T- και τα B-κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τις ινοβλάστες, καθώς και τα κακοήγη κύτταρα. Η IL-6 έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκεται σε μία ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών, όπως η διέγερση της έκκρισης ανοσοσφαιρινών, η έναρξη της ηπατικής σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων. Η υπερπαραγωγή IL-6 σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους και κακοήγη νόσους έχει συνδεθεί με αναιμία και καχεξία και έχει τεθεί η υπόθεση ότι παίζει κεντρικό ρόλο στην επαγωγή του πολλαπλασιασμού των πλασματοκυττάρων και των συστηματικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με CD.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το siltuximab *in vitro*, επέφερε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της ανάπτυξης μίας εξαρτώμενης από IL-6 κυτταρικής σειράς πλασματοκυττώματος μνός ως απόκριση σε ανθρώπινη IL-6. Σε καλλιέργειες κυττάρων ανθρώπινου ηπατώματος, η επαγόμενη από IL-6 παραγωγή στον ορό της πρωτεΐνης οξείας φάσης αμυλοειδούς Α ανεστάλη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο από το siltuximab. Ομοίως, σε καλλιέργειες ανθρώπινων B-κυττάρων λεμφώματος Burkitt, η παραγωγή ανοσοσφαιρίνης M ως απόκριση στην IL-6 ανεστάλη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο από το siltuximab.

Βιολογικοί δείκτες

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η IL-6 διεγείρει την έκφραση στην οξεία φάση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Ο μηχανισμός δράσης του siltuximab συνίσταται στην εξουδετέρωση της βιολογικής δράσης της IL-6, η οποία μπορεί να μετρηθεί έμμεσα με την καταστολή της CRP. Η θεραπεία της MCD με siltuximab οδηγεί σε ταχεία και διατηρούμενη μείωση των συγκεντρώσεων της CRP στον ορό. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της IL-6 στον ορό ή το πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως δείκτης φαρμακοδυναμικής καθώς τα εξουδετερωμένα από το siltuximab συμπλέγματα αντισωμάτων IL-6 αλληλεπιδρούν με τις υπάρχουσες ανοσολογικές μεθόδους ποσοτικοποίησης της IL-6.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτη 1

Διεξήχθη μία Φάσης 2, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του siltuximab (11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα σε ασθενείς με MCD. Η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την αποτυχία της θεραπείας (ορίζεται ως εξέλιξη της νόσου με βάση την αύξηση των συμπτωμάτων, την ακτινολογική εξέλιξη ή την επιδείνωση της κατάστασης λειτουργικότητας) ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Συνολικά 79 ασθενείς με συμπτωματική MCD τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη (εύρος 20-74) στο σκέλος του siltuximab και 48 έτη (εύρος 27-78) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Περισσότεροι άντρες ασθενείς εντάχθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (85% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 56% στην ομάδα του siltuximab). Η βαθμολογία της κατάστασης λειτουργικότητας κατά ECOG (0/1/2) στην έναρξη της μελέτης ήταν 42%/45%/13% στο σκέλος του siltuximab και 39%/62%/0% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 55% των ασθενών στο σκέλος του siltuximab και το 65% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου είχαν λάβει προηγούμενες συστηματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της MCD και το 30% των ασθενών στο σκέλος του siltuximab και το 31% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου χρησιμοποιούσαν κορτικοστεροειδή. Ο ιστολογικός υπότυπος ήταν παρόμοιος και στα δύο σκέλη θεραπείας, με το 33% να παρουσιάζει υαλώδη αγγειακό υπότυπο, το 23% πλασματοκυτταρικό υπότυπο και το 44% μικτό υπότυπο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διατηρούμενη ανταπόκριση του όγκου και των συμπτωμάτων, οριζόμενη ως ανταπόκριση του όγκου εκτιμώμενη από ανεξάρτητη αξιολόγηση και

πλήρης αποδρομή ή η σταθεροποίηση των προοπτικά συλλεγόμενων συμπτωμάτων της MCD, για τουλάχιστον 18 εβδομάδες χωρίς αποτυχία της θεραπείας.

Στη Μελέτη 1 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό της διατηρούμενης ανταπόκρισης του όγκου και των συμπτωμάτων όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητο αξιολογητή στο σκέλος του siltuximab σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (34% έναντι 0%, αντίστοιχα; 95% CI: 11,1, 54,8, $p = 0,0012$). Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου αξιολογήθηκε με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια Cheson τόσο από ανεξάρτητο αξιολογητή όσο και από τον ερευνητή.

Τα βασικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη 1 συνοψίζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη 1

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Siltuximab+ BSC*	Εικονικό φάρμακο + BSC	Τιμή P ^α
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας			
Διατηρούμενη ανταπόκριση όγκου & συμπτωμάτων (ανεξάρτητη αξιολόγηση)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας			
Διατηρούμενη ανταπόκριση όγκου & συμπτωμάτων (αξιολόγηση από τον ερευνητή)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Καλύτερη ανταπόκριση όγκου (ανεξάρτητη αξιολόγηση)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Καλύτερη ανταπόκριση όγκου (αξιολόγηση από τον ερευνητή)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας	Δεν επιτεύχθηκε	134 ημέρες	0,0084, HR 0,418
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης > 15 g/l (0,9 mmol/l) την Εβδομάδα 13/πληθυσμός που αξιολογήθηκε με ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Διάρκεια ανταπόκρισης όγκου & συμπτωμάτων (ημέρες) - ανεξάρτητη αξιολόγηση, διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	340 (55, 676) ^β	N/A ^γ	N/A
Διατηρούμενη πλήρης συμπτωματική ανταπόκριση ^δ	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Διάρκεια διατηρούμενης πλήρης συμπτωματικής ανταπόκρισης (ημέρες), διάμεση τιμή (ελάχιστη, μέγιστη)	472 (169, 762) ^ε	N/A	N/A

* Καλύτερη Υποστηρικτική Φροντίδα

^α Προσαρμοσμένη ως προς τη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την τυχαιοποίηση

^β Κατά τη χρονική στιγμή της κύριας ανάλυσης τα δεδομένα 19 ασθενών από τους 20 που παρουσίασαν ανταπόκριση του όγκου και των συμπτωμάτων περικόπηκαν λόγω συνεχιζόμενης ανταπόκρισης

^γ N/A = «Δεν εφαρμόζεται», δεν υπήρχαν ασθενείς με ανταπόκριση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ως εκ τούτου η διάρκεια δεν εφαρμόζεται

^δ Ως πλήρης συμπτωματική ανταπόκριση ορίζεται η κατά 100% μείωση της αρχικής συνολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων της MCD, η οποία διατηρήθηκε για τουλάχιστον 18 εβδομάδες πριν από την αποτυχία της θεραπείας

^ε Τα δεδομένα 11 ασθενών από τους 13 που παρουσίασαν πλήρη συμπτωματική ανταπόκριση περικόπηκαν λόγω συνεχιζόμενης ανταπόκρισης

Τα σχετιζόμενα με την MCD σημεία και συμπτώματα συλλέχθηκαν προοπτικά. Η συνολική βαθμολογία όλων των συμπτωμάτων (αναφέρεται ως Συνολική Βαθμολογία Συμπτωμάτων που σχετίζονται με την MCD) είναι το άθροισμα των βαθμών βαρύτητας (βαθμός NCI-CTCAE) των σχετιζόμενων με την MCD σημείων και συμπτωμάτων [γενικά σχετιζόμενα με την MCD (κόπωση, κακουχία, υπεριδρωσία, νυκτερινοί ιδρώτες, πυρετός, απώλεια σωματικού βάρους, ανορεξία, άλγος όγκου, δύσπνοια και κνησμό), αυτοάνοσα φαινόμενα, κατακράτηση υγρών, νευροπάθεια και

δερματικές διαταραχές]. Υπολογίστηκε η ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία των σχετιζόμενων με την MCD σημείων και συμπτωμάτων και των σχετιζόμενων με την MCD συμπτωμάτων σε κάθε κύκλο. Ως πλήρης συμπτωματική ανταπόκριση ορίστηκε η κατά 100% μείωση από τη συνολική τιμή αναφοράς στη συνολική βαθμολογία των σχετιζόμενων με την MCD συμπτωμάτων που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 18 εβδομάδες πριν από την αποτυχία της θεραπείας. Ως ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης ορίστηκε η κατά ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) μεταβολή από την τιμή αναφοράς την Εβδομάδα 13. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (61,3% έναντι 0% αντίστοιχα, $p = 0,0002$) στην ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης στο σκέλος του siltuximab σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αναλύσεις υποομάδων

Οι αναλύσεις των πρωτεύοντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων σε διάφορες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας (< 65 έτη και ≥ 65 έτη), της φυλής (Λευκή και Μη-Λευκή), της περιοχής (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Μέση Ανατολή και Αφρική και Ασία-Ειρηνικός), της χρήσης κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη (ναι και όχι), της προηγούμενης θεραπείας (ναι και όχι) και της ιστολογικής εικόνας της MCD (πλασματοκυτταρική και μικτή ιστολογική εικόνα) έδειξαν σταθερά ότι η επίδραση της θεραπείας ευνόησε το σκέλος του siltuximab εκτός από την υποομάδα με τον υαλώδη αγγειακό υπότυπο στην οποία κανένας ασθενής δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο όπως αυτό είχε οριστεί. Μία σταθερή θεραπευτική δράση που ευνοεί τους ασθενείς που έλαβαν siltuximab σε όλα τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία καταδείχτηκε στην υποομάδα με τον υαλώδη αγγειακό υπότυπο. Επιλεγμένα στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη 1 για την υποομάδα με τον υαλώδη αγγειακό υπότυπο συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Επιλεγμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα από τη Μελέτη 1 για την υποομάδα με τον υαλώδη αγγειακό

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Siltuximab+BSC*	Εικονικό φάρμακο + BSC	95% CI ^a
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας			
Διατηρούμενη ανταπόκριση όγκου & συμπτωμάτων (αξιολόγηση από τον ερευνητή)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(Δ/Ε, Δ/Ε) ^β
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας			
Διατηρούμενη ανταπόκριση όγκου & συμπτωμάτων (αξιολόγηση από τον ερευνητή)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7, 55,9)
Βέλτιστη ανταπόκριση όγκου (ανεξάρτητη αξιολόγηση)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7, 35,3)
Βέλτιστη ανταπόκριση όγκου (αξιολόγηση από τον ερευνητή)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3, 60,6)
Χρόνος έως την αποτυχία της θεραπείας	206 ημέρες	70 ημέρες	(0,17, 1,13) ^γ
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης > 15 g/l (0,9 mmol/l) την Εβδομάδα 13/πληθυσμός που αξιολογήθηκε με ανταπόκριση αιμοσφαιρίνης	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7, 83,7)
Διατηρούμενη πλήρης συμπτωματική ανταπόκριση ^δ	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7, 55,9)

* Καλύτερη Υποστηρικτική Φροντίδα

^a 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά σε ποσοστά

^β Δ/Ε = «Δεν εφαρμόζεται», δεν υπήρχαν ασθενείς με ανταπόκριση, ως εκ τούτου το 95% CI δεν εφαρμόζεται

^γ 95% διάστημα εμπιστοσύνης για το λόγο κινδύνου

^δ Ως πλήρης συμπτωματική ανταπόκριση ορίζεται η κατά 100% μείωση της συνολικής βαθμολογίας των συμπτωμάτων της MCD από την αρχική τιμή, η οποία διατηρήθηκε για τουλάχιστον 18 εβδομάδες πριν από την αποτυχία της θεραπείας

Μελέτη 2

Επιπλέον της Μελέτης 1, δεδομένα αποτελεσματικότητας διατίθενται και για ασθενείς με CD από μία μονού σκέλους μελέτη Φάσης 1 (Μελέτη 2). Σε αυτή τη μελέτη 37 ασθενείς με CD (35 από τους οποίους είχαν MCD) έλαβαν θεραπεία με siltuximab. Στους 16 ασθενείς με MCD που έλαβαν θεραπεία με 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου σύμφωνα με ανεξάρτητη αξιολόγηση ήταν 43,8%, με το 6,3% να παρουσιάζει πλήρη ανταπόκριση. Όλες οι ανταποκρίσεις του όγκου διατηρήθηκαν για > 18 εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη, οι 16 από τους 35 ασθενείς με MCD είχαν τον υαλώδη αγγειακό υπότυπο. Το 31% αυτών των ασθενών είχαν ακτινολογική ανταπόκριση με βάση ανεξάρτητη αξιολόγηση και το 88% επέδειξαν ανταπόκριση ως προς το κλινικό όφελος με βάση τον ορισμό του πρωτοκόλλου.

Μελέτη 3

Μία μία ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης 2 αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της παρατεταμένης θεραπείας με siltuximab σε 60 ασθενείς με MCD, οι οποίοι προηγουμένως συμμετείχαν στη Μελέτη 1 (41 ασθενείς) ή τη Μελέτη 2 (19 ασθενείς). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με siltuximab ήταν 5,52 έτη (εύρος 0,8 έως 10,8 έτη). Περισσότεροι από το 50% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με siltuximab για ≥ 5 έτη. Μετά από παρακολούθηση διάρκειας 6 ετών, κανένας από τους 60 ασθενείς δεν είχε αποβιώσει και διατήρηση του ελέγχου της νόσου καταδείχθηκε σε 58 από τους 60 ασθενείς.

Η υψηλότερη συνολική δόση σε κλινικές δοκιμές

Η υψηλότερη συνολική ποσότητα siltuximab που χορηγήθηκε σε οποιαδήποτε κλινική δοκιμή έως τώρα ανά δόση ήταν 2.190 mg (11 mg/kg).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με siltuximab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην CD (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την πρώτη χορήγηση του siltuximab (οι δόσεις κυμαίνονται από 0,9 έως 15 mg/kg), η περιοχή υπό την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) αυξήθηκαν κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ η κάθαρση (CL) ήταν ανεξάρτητη της δόσης. Έπειτα από χορήγηση εφάπαξ δόσης στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα (11 mg/kg χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες), η κάθαρση ήταν $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/ημέρα και η ημίσεια ζωή ήταν $16,3 \pm 4,2$ ημέρες. Έπειτα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων στη συνιστώμενη δόση, η κάθαρση του siltuximab βρέθηκε να είναι αμετάβλητη σε σχέση με το χρόνο και η συστηματική συσσώρευση ήταν μέτρια (δείκτης συσσώρευσης 1,7). Σε συμφωνία με την ημίσεια ζωή μετά την πρώτη δόση, οι συγκεντρώσεις στον ορό πέτυχαν επίπεδα σταθερής κατάστασης μέχρι την έκτη έγχυση (διαστήματα κάθε 3 εβδομάδες) με μέση ($\pm$ SD) μέγιστες και κατώτατες συγκεντρώσεις 332 ± 139 και 84 ± 66 mcg/ml, αντίστοιχα.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης αντισωμάτων κατά του φαρμάκου (ανοσογονικότητα). Η ανοσογονικότητα του siltuximab έχει αξιολογηθεί με την χρήση μεθόδου ενζυμικού ανοσοπροσδιορισμού δέσμησης αντιγόνου (EIA) και μεθόδου ανοσοπροσδιορισμού (ECLIA) βασισμένη σε ηλεκτροχημειοφωταύγεια (ECL).

Σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μελετών μονοθεραπείας και θεραπείας συνδυασμού, υπήρχαν διαθέσιμα δείγματα από συνολικά 432 ασθενείς για έλεγχο αντισωμάτων έναντι του siltuximab, από τους οποίους για 189 ασθενείς ένα τουλάχιστον δείγμα ελέγχθηκε με τη δοκιμασία υψηλής ανοχής στο φαρμακευτικό προϊόν ECLIA. Η συχνότητα εμφάνισης ανιχνεύσιμων αντισωμάτων έναντι του siltuximab ήταν συνολικά 0,9% (4/432) και 2,1% (4/189) στους ασθενείς των οποίων ένα τουλάχιστον δείγμα ελέγχθηκε με τη δοκιμασία υψηλής ανοχής στο φαρμακευτικό προϊόν ECLIA. Περαιτέρω αναλύσεις ανοσογονικότητας διενεργήθηκαν για όλα τα θετικά δείγματα από τους 4 ασθενείς με ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του siltuximab. Κανένας από αυτούς τους

ασθενείς δεν είχε εξουδετερωτικά αντισώματα. Δεν εντοπίστηκε καμία ένδειξη μεταβολής της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του siltuximab.

Ειδικόί πληθυσμοί

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από 378 ασθενείς με διάφορες παθήσεις που έλαβαν μονοθεραπεία με siltuximab σε δόσεις που κυμαίνονταν από 0,9 έως 15 mg/kg. Στις αναλύσεις αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις διάφορων συμμεταβλητών στη φαρμακοκινητική του siltuximab.

Η κάθαρση του siltuximab αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους, ωστόσο δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος καθώς η χορήγηση γίνεται σε βάση mg/kg. Οι ακόλουθοι παράγοντες δεν είχαν καμία κλινική επίδραση στην κάθαρση του siltuximab: φύλο, ηλικία και εθνικότητα. Δεν εξετάστηκε η επίδραση της κατάστασης αντισωμάτων έναντι του siltuximab, καθώς δεν υπήρχε επαρκής αριθμός ασθενών θετικών σε αντισώματα έναντι του siltuximab.

Ηλικιωμένοι

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού του siltuximab για την αξιολόγηση των επιδράσεων των δημογραφικών χαρακτηριστικών. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του siltuximab σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας 65 ετών και κάτω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη για την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του siltuximab. Για τους ασθενείς με υπολογισμένη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης κατά την έναρξη 12 ml/min ή μεγαλύτερη, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του siltuximab. Τέσσερις ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 12 έως 30 ml/min) συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο των δεδομένων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη για την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του siltuximab. Στους ασθενείς με αρχική τιμή αλανινικής τρανσαμινάσης έως 3,7 φορές υψηλότερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, αρχική τιμή λευκωματίνης από 15 έως 58 g/l και αρχική τιμή χολερυθρίνης από 1,7 έως 42,8 mg/dl δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του siltuximab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του siltuximab δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε νεαρούς πιθήκους cynomolgus σε δόσεις 9,2 και 46 mg/kg/εβδομάδα (έως 22 φορές υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν 11 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) με siltuximab δεν έδειξαν σημεία ενδεικτικά τοξικότητας. Παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση στην αντισωματική, εξαρτώμενη από T-κύτταρα, ανταπόκριση και μείωση στο μέγεθος των βλαστικών κέντρων του σπληνός μετά από ανοσοποίηση με αιμοκυανίνη της πεταλίδας Keyhole (KLH). Οι μειώσεις αυτές θεωρήθηκαν ως φαρμακολογικές ανταποκρίσεις στην αναστολή της IL-6 χωρίς τοξικολογική σημασία.

Το siltuximab (9,2 και 46 mg/kg/εβδομάδα) δεν προκάλεσε τοξικότητα του αναπαραγωγικού συστήματος σε πιθήκους cynomolgus. Σε ποντικούς που έλαβαν υποδορίως δόση με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της IL-6 ποντικού, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών ποντικών.

Κατά τη διάρκεια μίας μελέτης ανάπτυξης εμβρύου-κύησης όπου το siltuximab χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε εγκύους πιθήκους cynomolgus (ημέρα κύησης 20 – 118) σε δόσεις των 9,2 και

46 mg/kg/εβδομάδα, δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στη μητέρα ή στο έμβρυο. Το siltuximab διαπέρασε τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης και οι συγκεντρώσεις του siltuximab στον ορό του εμβρύου την ημέρα 140 της κύησης (HK) ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις στη μητέρα. Η ιστοπαθολογική εξέταση λεμφικών ιστών από έμβρυα κατά την HK 140 δεν έδειξε μορφολογικές ανωμαλίες στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το siltuximab σε τρωκτικά. Στοιχεία από μελέτες που έχουν διεξαχθεί με siltuximab και άλλους αναστολείς της IL-6 υποδηλώνουν ότι το δυναμικό καρκινογένεσης του siltuximab είναι χαμηλό. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η αναστολή της IL-6 μπορεί να καταστείλει τις ανοσολογικές ανταποκρίσεις, την ανοσολογική επιτήρηση και να μειώσει την άμυνα έναντι εγκατεστημένων όγκων. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως μία αύξηση της ευαισθησίας σε συγκεκριμένους όγκους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη
Πολυσορβικό 80
Σακχαρόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο
4 χρόνια

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (βλέπε παράγραφο 6.6).

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης για χρήση και οι συνθήκες αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C- 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 των 8 ml με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 100 mg siltuximab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Φιαλίδιο από γυαλί Τύπου 1 των 30 ml με ελαστομερές πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο κουμπί που περιέχει 400 mg siltuximab. Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

- Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική.
- Υπολογίστε τη δόση, το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται. Η συνιστώμενη βελόνα για την προετοιμασία είναι 21-G 1½ ίντσας (38 mm). Οι ασκοί έγχυσης (250 ml) πρέπει να περιέχουν δεξτρόζη 5% και πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), ή πολυολεφίνη (PO), ή πολυπροπυλένιο (PP), ή πολυαιθυλένιο (PE). Εναλλακτικά φιάλες PE μπορεί να χρησιμοποιηθούν.
- Περιμένετε περίπου 30 λεπτά προκειμένου το φιαλίδιο(α) του SYLVANT να αποκτήσει θερμοκρασία περιβάλλοντος (15°C έως 25°C). Το SYLVANT θα πρέπει να παραμείνει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος καθ' όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας.

Κάθε φιαλίδιο των 100 mg θα πρέπει να ανασυσταθεί με 5,2 ml ύδατος για ενέσιμα μίας χρήσης για την παρασκευή 20 mg/ml διαλύματος.

Κάθε φιαλίδιο των 400 mg θα πρέπει να ανασυσταθεί με 20 ml ύδατος για ενέσιμα μίας χρήσης για την παρασκευή 20 mg/ml διαλύματος.

- Αναδεύστε απαλά (ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ, ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΜΕ ΣΥΣΚΕΥΗ VORTEX Ή ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΒΙΑΙΑ) τα ανασυσταθέντα φιαλίδια προκειμένου να βοηθήσετε στη διάλυση της κόνεως. Μην αφαιρείτε τα περιεχόμενα έως ότου διαλυθεί πλήρως η κόνις. Η κόνις θα πρέπει να διαλυθεί σε λιγότερο από 60 λεπτά. Επιθεωρείστε τα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από την προετοιμασία της δόσης. Να μην χρησιμοποιείται εάν είναι εμφανώς αδιαφανές ή αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και/ή αποχρωματισμός του διαλύματος.
- Αραιώστε το συνολικό όγκο της ανασυσταθείσας δόσης του διαλύματος σε 250 ml με αποστειρωμένη δεξτρόζη 5%, αφαιρώντας όγκο ίσο με τον όγκο του ανασυσταθέντος SYLVANT από τον ασκό των 250 ml που περιέχει τη δεξτρόζη 5%. Προσθέστε αργά το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Αναμείξτε απαλά.
- Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να φυλάσσεται για περισσότερο από 2 ώρες πριν από την προσθήκη στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης. Η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 6 ωρών από την προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος στον ασκό έγχυσης. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα σε περίοδο 1 ώρας χρησιμοποιώντας σερ χορήγησης επενδυμένα με PVC, ή πολυουρεθάνη (PU), ή PE, που περιέχουν φίλτρο γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) 0,2 μικρομέτρων. Το SYLVANT δεν περιέχει συντηρητικά, οπότε μην αποθηκεύετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο μέρος του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση.
- Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φυσικής βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχωρήγησης του SYLVANT με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το SYLVANT δεν πρέπει να εγχύεται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες.
- Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
EU/1/14/928/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Μαΐου 2014
Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 2 Απριλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών των βιολογικώς δραστικών ουσιών

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Ηνωμένες Πολιτείες

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ιρλανδία

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

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
St. Louis, MO 63134-3116
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Θα πρέπει να διεξαχθεί μία καταγραφή για να συγκεντρωθούν πληροφορίες για ασθενείς με νόσο Castleman, οι οποίοι είναι υποψήφιοι να λάβουν Sylvant ή λαμβάνουν επί του παρόντος θεραπεία με Sylvant. Η καταγραφή θα πρέπει να συνεχιστεί για είτε έως 100 ασθενείς ή 5 χρόνια, οτιδήποτε είναι μεγαλύτερο. Ο ΚΑΚ θα πρέπει να παρέχει πίνακα δεδομένων στην CHMP κάθε 12 μήνες σύμφωνα με τον κύκλο έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) συμπεριλαμβάνοντας δεδομένα μόνο για εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι είναι υποψήφιοι για θεραπεία με siltuximab.	Πρωτόκολλο: 31/12/2014 Πρώτη αναθεώρηση σε πίνακα: 30/11/2015 (σε συμφωνία με τον αναμενόμενο κύκλο ΕΠΠΑ)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Siltuximab
SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
siltuximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg siltuximab. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg siltuximab. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ
ΜΙΚΡΕΣΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΛΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα
siltuximab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

SYLVANT 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

siltuximab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το SYLVANT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το SYLVANT
3. Πώς χορηγείται το SYLVANT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SYLVANT
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το SYLVANT και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το SYLVANT

Το SYLVANT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία siltuximab.

Το siltuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένα εξειδικευμένο είδος πρωτεΐνης) που συνδέεται επιλεκτικά σε ένα αντιγόνο (μία πρωτεΐνη-στόχο) στον οργανισμό που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6 (IL-6).

Ποια είναι η χρήση του SYLVANT

Το SYLVANT χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυκεντρικής νόσου Castleman (MCD) σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή τον ανθρώπινο ερπητοϊό-8 (HHV-8).

Η πολυκεντρική νόσος Castleman προκαλεί την ανάπτυξη καλοηθών όγκων (μη καρκινικών νεοπλασιών) στους λεμφαδένες στον οργανισμό. Τα συμπτώματα αυτής της νόσου μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, νυχτερινούς ιδρώτες, αίσθημα μούδιασματος και απώλεια της όρεξης.

Πώς δρα το SYLVANT

Οι ασθενείς με MCD παράγουν υπερβολική ποσότητα IL-6 και αυτό πιστεύεται ότι συμβάλει στη μη φυσιολογική ανάπτυξη συγκεκριμένων κυττάρων στους λεμφαδένες. Με τη σύνδεση στην IL-6, το siltuximab αναστέλλει τη δράση της και σταματά τη μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη. Αυτό συμβάλει στη μείωση του μεγέθους των επηρεασμένων λεμφαδένων, γεγονός που μειώνει τα συμπτώματα της νόσου και θα πρέπει να σας βοηθήσει να φέρετε εις πέρας τις φυσιολογικές καθημερινές σας δραστηριότητες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το SYLVANT

Το SYLVANT δεν πρέπει να σας χορηγηθεί:

Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργίας στο siltuximab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το SYLVANT εάν:

- επί του παρόντος έχετε κάποια λοίμωξη – καθώς το SYLVANT μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αισθανθείτε ή να καταπολεμήσετε τις λοιμώξεις, και οι λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν.
- πρόκειται να εμβολιαστείτε ή μπορεί να χρειαστείτε κάποιο εμβόλιο στο εγγύς μέλλον – καθώς ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί με το SYLVANT.
- έχετε υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (υπερτριγλυκεριδαιμία) – καθώς το SYLVANT μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτά. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει φάρμακα για την αντιμετώπισή της.
- έχετε μία πάθηση όπως έλκος στομάχου ή εκκολπωματίτιδα που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ρήξης στο στομάχι ή το έντερο (γαστρεντερική διάτρηση). Σημεία εμφάνισης μιας τέτοιας ρήξης περιλαμβάνουν επιδείνωση του στομαχικού άλγους, τάση προς έμετο (ναυτία), μεταβολή στις εντερικές συνήθειες και πυρετό – ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω.
- έχετε ηπατική νόσο ή μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις για το ήπαρ. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί εσάς και την ηπατική σας λειτουργία.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το SYLVANT.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτήν. Τα σημεία περιλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή τάση για λιποθυμία, πρήξιμο στα χείλη ή δερματικό εξάνθημα.

Λοιμώξεις

Μπορεί να έχετε περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσετε λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SYLVANT.

Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές, όπως η πνευμονία ή η δηλητηρίαση του αίματος (ονομάζεται επίσης «σηψαιμία»).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια θεραπείας με SYLVANT. Στα σημεία συμπεριλαμβάνονται: βήχας, συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, αίσθηση αδιαθεσίας, ερυθρό ή θερμό δέρμα, πυρετός. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει αμέσως τη θεραπεία σας με SYLVANT.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν είναι γνωστό εάν το SYLVANT είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτόν τον πληθυσμό, ως εκ τούτου το SYLVANT δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και SYLVANT

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη, ένα αντιπηκτικό
- κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης οργάνων και μετά από αυτή

- από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη εγκυμοσύνης.

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον ιατρό σας ή στον φαρμακοποιό σας προτού σας χορηγηθεί το SYLVANT.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Η χρήση του SYLVANT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το SYLVANT μπορεί να επηρεάσει το μωρό ή μία έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με SYLVANT και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν είστε έγκυος και χρειάζεστε τη θεραπεία για MCD, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλέψει ότι το όφελος για την υγεία σας από τη λήψη του SYLVANT υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για το αγέννητο μωρό σας, συμπεριλαμβανομένων του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων και της χρήσης ορισμένων εμβολίων σε μωρά που γεννιούνται από μητέρες που εκτέθηκαν στο SYLVANT ενόσω ήταν έγκυες.
- Δεν είναι γνωστό εάν το SYLVANT περνά στο μητρικό γάλα. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε να παίρνετε το SYLVANT ή εάν θα θηλάσετε και θα διακόψετε το SYLVANT.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το SYLVANT δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το SYLVANT

Το SYLVANT θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε νοσοκομείο ή κλινική μόνο.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 11 χιλιοστόγραμμα ανά κιλό σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.
- Το SYLVANT θα σας χορηγηθεί με «ενδοφλέβια έγχυση» (έγχυση σε φλέβα, συνήθως στο βραχίονά σας).
- Θα χορηγηθεί αργά για μία περίοδο 1 ώρας.
- Κατά τη διάρκεια της έγχυσης με το SYLVANT, θα παρακολουθείστε για ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Θα λάβετε τη θεραπεία έως ότου εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι δεν ωφελείστε πλέον από αυτή.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση SYLVANT από την κανονική

Δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη ποσότητα SYLVANT από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Δεν είναι γνωστές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη λήψη υπερβολικής ποσότητας SYLVANT.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με SYLVANT

Δεν πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε το SYLVANT χωρίς προηγουμένως να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία σας:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή τάση για λιποθυμία, πρήξιμο στα χείλη, ή δερματικό εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία)
- μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- κνησμός
- εξάνθημα, δερματικό εξάνθημα με κνησμό (έκζεμα)
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (υπερτριγλυκεριδαιμία)
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας
- πρήξιμο στα άνω και κάτω άκρα, το λαιμό ή το πρόσωπο
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αναπνευστικές λοιμώξεις – όπως της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του φάρυγγα
- ουρολοίμωξη
- κοινό κρυολόγημα
- πονόλαιμος
- στομαχικός πόνος ή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, καούρα, έλκη (πληγές) στο στόμα, ναυτία, έμετος
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πρόσληψη σωματικού βάρους

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το SYLVANT

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην το χρησιμοποιείτε εάν παρατηρήσετε αδιαφανή ή ξένα σωματίδια και/ή αποχρωματισμό του διαλύματος μετά την ανασύσταση.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το SYLVANT

- Η δραστική ουσία είναι το siltuximab. Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης περιέχει 100 mg siltuximab. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80 και σακχαρόζη

Εμφάνιση του SYLVANT και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το SYLVANT διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει μία λευκή κόνι για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).
- Το SYLVANT διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική.
2. Υπολογίστε τη δόση, το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται. Η συνιστώμενη βελόνα για την προετοιμασία είναι 21-gauge 1½ ίντσας (38 mm). Οι ασκοί έγχυσης (250 ml) πρέπει να

- περιέχουν Δεξτρόζη 5% και πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), ή πολυολεφίνη (PO), ή πολυπροπυλένιο (PP), ή πολυαιθυλένιο (PE). Εναλλακτικά φιάλες PE μπορεί να χρησιμοποιηθούν.
3. Περιμένετε περίπου 30 λεπτά προκειμένου το φιαλίδιο(α) του SYLVANT να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C). Το SYLVANT θα πρέπει να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής. Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να ανασυσταθεί με 5,2 ml ύδατος για ενέσιμα μίας χρήσης για την παρασκευή 20 mg/ml διαλύματος.
 4. Στροβιλίστε απαλά (ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ, ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΜΕ ΣΥΣΚΕΥΗ VORTEX Ή ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΒΙΑΙΑ) τα ανασυσταθέντα φιαλίδια προκειμένου να βοηθήσετε στη διάλυση της κόνεως. Μην αφαιρείτε τα περιεχόμενα έως ότου διαλυθεί πλήρως όλη η κόνις. Η κόνις θα πρέπει να διαλυθεί σε λιγότερο από 60 λεπτά. Επιθεωρείστε τα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από την προετοιμασία της δόσης. Να μην χρησιμοποιείται εάν είναι εμφανώς αδιαφανές ή αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και/ή αποχρωματισμός του διαλύματος.
 5. Αραιώστε το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε 250 ml με αποστειρωμένη Δεξτρόζη 5%, αφαιρώντας όγκο ίσο με τον όγκο του ανασυσταθέντος SYLVANT από τον ασκό των 250 ml που περιέχει τη Δεξτρόζη 5%. Προσθέστε αργά το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Αναμείξτε απαλά.
 6. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να φυλάσσεται για περισσότερο από 2 ώρες πριν από την προσθήκη στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης. Η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 6 ωρών από την προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος στον ασκό έγχυσης. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα σε περίοδο 1 ώρας χρησιμοποιώντας σετ χορήγησης επενδυμένα με PVC, ή πολυουρεθάνη (PU), ή PE, που περιέχουν φίλτρο γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) 0,2 μικρομέτρων. Το SYLVANT δεν περιέχει συντηρητικά, ως εκ τούτου μην αποθηκεύετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο τμήμα του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση.
 7. Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη φυσικής βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του SYLVANT με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το SYLVANT δεν πρέπει να εγχύεται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες.
 8. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιχνηλασιμότητα

Για να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

SYLVANT 400 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

siltuximab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το SYLVANT και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το SYLVANT
3. Πώς χορηγείται το SYLVANT
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το SYLVANT
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το SYLVANT και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το SYLVANT

Το SYLVANT είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία siltuximab.

Το siltuximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (ένα εξειδικευμένο είδος πρωτεΐνης) που συνδέεται επιλεκτικά σε ένα αντιγόνο (μία πρωτεΐνη-στόχο) στον οργανισμό που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6 (IL-6).

Ποια είναι η χρήση του SYLVANT

Το SYLVANT χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πολυκεντρικής νόσου Castleman (MCD) σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή τον ανθρώπινο ερπητοϊό-8 (HHV-8).

Η πολυκεντρική νόσος Castleman προκαλεί την ανάπτυξη καλοηθών όγκων (μη καρκινικών νεοπλασιών) στους λεμφαδένες στον οργανισμό. Τα συμπτώματα αυτής της νόσου μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, νυχτερινούς ιδρώτες, αίσθημα μούδιασματος και απώλεια της όρεξης.

Πώς δρα το SYLVANT

Οι ασθενείς με MCD παράγουν υπερβολική ποσότητα IL-6 και αυτό πιστεύεται ότι συμβάλει στη μη φυσιολογική ανάπτυξη συγκεκριμένων κυττάρων στους λεμφαδένες. Με τη σύνδεση στην IL-6, το siltuximab αναστέλλει τη δράση της και σταματά τη μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη. Αυτό συμβάλει στη μείωση του μεγέθους των επηρεασμένων λεμφαδένων, γεγονός που μειώνει τα συμπτώματα της νόσου και θα πρέπει να σας βοηθήσει να φέρετε εις πέρας τις φυσιολογικές καθημερινές σας δραστηριότητες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το SYLVANT

Το SYLVANT δεν πρέπει να σας χορηγηθεί:

Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργίας στο siltuximab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το SYLVANT εάν:

- επί του παρόντος κάποια έχετε λοίμωξη— καθώς το SYLVANT μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να αισθανθείτε ή να καταπολεμήσετε τις λοιμώξεις, και οι λοιμώξεις μπορεί να επιδεινωθούν.
- πρόκειται να εμβολιαστείτε ή μπορεί να χρειαστείτε κάποιο εμβόλιο στο εγγύς μέλλον – καθώς ορισμένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί με το SYLVANT.
- έχετε υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (υπερτριγλυκεριδαιμία) – καθώς το SYLVANT μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αυτά. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει φάρμακα για την αντιμετώπισή της.
- έχετε μία πάθηση όπως έλκος στομάχου ή εκκολπωματίτιδα που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ρήξης στο στομάχι ή το έντερο (γαστρεντερική διάτρηση). Σημεία εμφάνισης μιας τέτοιας ρήξης περιλαμβάνουν επιδείνωση του στομαχικού άλγους, τάση προς έμετο (ναυτία), μεταβολή στις εντερικές συνήθειες και πυρετό – ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω.
- έχετε ηπατική νόσο ή μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις για το ήπαρ. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί εσάς και την ηπατική σας λειτουργία.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουροι), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το SYLVANT.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή μετά από αυτήν. Τα σημεία περιλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή τάση για λιποθυμία, πρήξιμο στα χείλη ή δερματικό εξάνθημα.

Λοιμώξεις

Μπορεί να έχετε περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσετε λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SYLVANT.

Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές, όπως η πνευμονία ή η δηλητηρίαση του αίματος (ονομάζεται επίσης «σηψαιμία»).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε σημεία λοίμωξης κατά τη διάρκεια θεραπείας με SYLVANT. Στα σημεία συμπεριλαμβάνονται: βήχας, συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, αίσθηση αδιαθεσίας, ερυθρό ή θερμό δέρμα, πυρετός.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να διακόψει αμέσως τη θεραπεία σας με SYLVANT.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν είναι γνωστό εάν το SYLVANT είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε αυτόν τον πληθυσμό, ως εκ τούτου το SYLVANT δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και SYLVANT

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη, ένα αντιπηκτικό
- κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης οργάνων και μετά από αυτή

- από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη εγκυμοσύνης.

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον ιατρό σας ή στον φαρμακοποιό σας προτού σας χορηγηθεί το SYLVANT.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- Η χρήση του SYLVANT δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το SYLVANT μπορεί να επηρεάσει το μωρό ή μία έγκυο ή θηλάζουσα γυναίκα.
- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με SYLVANT και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, εάν είστε έγκυος και χρειάζεστε τη θεραπεία για MCD, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλέψει ότι το όφελος για την υγεία σας από τη λήψη του SYLVANT υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για το αγέννητο μωρό σας, συμπεριλαμβανομένων του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων και της χρήσης ορισμένων εμβολίων σε μωρά που γεννιούνται από μητέρες που εκτέθηκαν στο SYLVANT ενόσω ήταν έγκυες.
- Δεν είναι γνωστό εάν το SYLVANT περνά στο μητρικό γάλα. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε να παίρνετε το SYLVANT ή εάν θα θηλάσετε και θα διακόψετε το SYLVANT.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το SYLVANT δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε, να κάνετε ποδήλατο ή να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το SYLVANT

Το SYLVANT θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σε νοσοκομείο ή κλινική μόνο.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 11 χιλιοστόγραμμα ανά κιλό σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.
- Το SYLVANT θα σας χορηγηθεί με «ενδοφλέβια έγχυση» (έγχυση σε φλέβα, συνήθως στο βραχίονά σας).
- Θα χορηγηθεί αργά για μία περίοδο 1 ώρας.
- Κατά τη διάρκεια της έγχυσης με το SYLVANT, θα παρακολουθείστε για ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Θα λάβετε τη θεραπεία έως ότου εσείς και ο γιατρός σας αποφασίσετε ότι δεν ωφελείστε πλέον από αυτή.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση SYLVANT από την κανονική

Δεδομένου ότι αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν πιστεύετε ότι σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη ποσότητα SYLVANT από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Δεν είναι γνωστές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη λήψη υπερβολικής ποσότητας SYLVANT.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με SYLVANT

Δεν πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε το SYLVANT χωρίς προηγουμένως να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Με αυτό το φάρμακο μπορεί να παρουσιαστούν οι εξής ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς μπορεί να χρειαστεί να διακόψει τη θεραπεία σας:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή τάση για λιποθυμία, πρήξιμο στα χείλη, ή δερματικό εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μείωση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία)
- μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- κνησμός
- εξάνθημα, δερματικό εξάνθημα με κνησμό (έκζεμα)
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας (υπερτριγλυκεριδαιμία)
- υψηλά επίπεδα «ουρικού οξέος» στο αίμα, που μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις της νεφρικής λειτουργίας
- πρήξιμο στα άνω και κάτω άκρα, το λαιμό ή το πρόσωπο
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- αναπνευστικές λοιμώξεις – όπως της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του φάρυγγα
- ουρολοίμωξη
- κοινό κρυολόγημα
- πονόλαιμος
- στομαχικός πόνος ή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, καούρα, έλκη (πληγές) στο στόμα, ναυτία, έμετος
- αίσθημα ζάλης
- πονοκέφαλος
- πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- πρόσληψη σωματικού βάρους.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το SYLVANT

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί..

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην το χρησιμοποιείτε εάν παρατηρήσετε αδιαφανή ή ξένα σωματίδια και/ή αποχρωματισμό του διαλύματος μετά την ανασύσταση.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το SYLVANT

- Η δραστική ουσία είναι το siltuximab. Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης περιέχει 400 mg siltuximab. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα περιέχει 20 mg siltuximab ανά ml.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80 και σακχαρόζη

Εμφάνιση του SYLVANT και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το SYLVANT διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει μία λευκή κόνι για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα).
- Το SYLVANT διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο.

1. Χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική.
2. Υπολογίστε τη δόση, το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων που χρειάζονται. Η συνιστώμενη βελόνα για την προετοιμασία είναι 21-gauge 1½ ίντσας (38 mm). Οι ασκοί έγχυσης (250 ml) πρέπει να περιέχουν Δεξτρόζη 5% και πρέπει να είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC),

- ή πολυολεφίνη (PO), ή πολυπροπυλένιο (PP), ή πολυαιθυλένιο (PE). Εναλλακτικά φιάλες PE μπορεί να χρησιμοποιηθούν.
3. Περιμένετε περίπου 30 λεπτά προκειμένου το φιαλίδιο(α) του SYLVANT να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 25°C). Το SYLVANT θα πρέπει να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας παρασκευής. Κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να ανασυσταθεί με 20,0 ml ύδατος για ενέσιμα μίας χρήσης για την παρασκευή 20 mg/ml διαλύματος.
 4. Στροβιλίστε απαλά (ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ, ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΜΕ ΣΥΣΚΕΥΗ VORTEX Ή ΑΝΑΔΕΥΕΤΕ ΒΙΑΙΑ) τα ανασυσταθέντα φιαλίδια προκειμένου να βοηθήσετε στη διάλυση της κόνεως. Μην αφαιρείτε τα περιεχόμενα έως ότου διαλυθεί πλήρως όλη η κόνις. Η κόνις θα πρέπει να διαλυθεί σε λιγότερο από 60 λεπτά. Επιθεωρείστε τα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού πριν από την προετοιμασία της δόσης. Να μην χρησιμοποιείται εάν είναι εμφανώς αδιαφανές ή αν υπάρχουν ξένα σωματίδια και/ή αποχρωματισμός του διαλύματος.
 5. Αραιώστε το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος σε 250 ml με αποστειρωμένη Δεξτρόζη 5%, αφαιρώντας όγκο ίσο με τον όγκο του ανασυσταθέντος SYLVANT από τον ασκό των 250 ml που περιέχει τη Δεξτρόζη 5%. Προσθέστε αργά το συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος SYLVANT στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Αναμείξτε απαλά.
 6. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν πρέπει να φυλάσσεται για περισσότερο από 2 ώρες πριν από την προσθήκη στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης. Η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 6 ωρών από την προσθήκη του ανασυσταθέντος διαλύματος στον ασκό έγχυσης. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα σε περίοδο 1 ώρας χρησιμοποιώντας σετ χορήγησης επενδυμένα με PVC, ή πολυουρεθάνη (PU), ή PE, που περιέχουν φίλτρο γραμμής από σουλφονικό πολυαιθέρα (PES) 0,2 μικρομέτρων. Το SYLVANT δεν περιέχει συντηρητικά, ως εκ τούτου μην αποθηκεύετε οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο τμήμα του διαλύματος έγχυσης για εκ νέου χρήση.
 7. Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη φυσικής βιοχημικής συμβατότητας για την αξιολόγηση της συγχορήγησης του SYLVANT με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το SYLVANT δεν πρέπει να εγχύεται στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή ταυτόχρονα με άλλους παράγοντες.
 8. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιχνηλασιμότητα

Για να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος.