

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert einnota hettuglas inniheldur 100 mg siltuximab stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Eftir blöndun lausnar eru 20 mg siltuximab í ml.

SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

Hvert einnota hettuglas inniheldur 400 mg siltuximab stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn. Eftir blöndun lausnar eru 20 mg siltuximab í ml.

Siltuximab er blendings (manna-músa) immúnóglóbúlín G1κ (IgG1κ) einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumulínu úr kínverskum hömstrum með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).

Lyfið er frostþurrkuð hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

SYLVANT er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm (*Multicenter Castleman's Disease*) sem eru HIV-neikvæðir og HHV-8 (*human herpesvirus-8*) neikvæðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf lyfsins á að vera í höndum sérhæfðra heilbrigðisstarfsmanna og undir viðeigandi eftirliti læknis.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 11 mg/kg siltuximab gefinn á 1 klst. sem innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti þar til meðferð skilar ekki lengur árangri.

Skilyrði fyrir meðferð

Gera á blóðrannsóknir fyrir hvern SYLVANT skammt fyrstu 12 mánuðina og þriðju hverja meðferðarlotu þaðan í frá. Áður en innrennslið er gefið þarf hugsanlega að seinka meðferð ef skilyrðum í töflu 1 er ekki fullnægt. Ekki er ráðlagt að minnka skammta.

Tafla 1: Skilyrði fyrir meðferð

Rannsóknabreyta	Kröfur fyrir fyrstu lyfjagjöf SYLVANT	Skilyrði endurmeðferðar
Daufkyrningar (ANC)	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Blóðflögur	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Blóðrauði ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmól/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmól/l)}$

^a SYLVANT getur hækkað blóðrauðagildi hjá sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm.

Meðferð með SYLVANT á að fresta ef sjúklingur er með alvarlega sýkingu eða eiturvekun sem ekki er blóðfræðileg og hana má hefja að nýju með sama skammti þegar sjúklingur hefur náð sér.

Við veruleg innrennslistengd viðbrögð, bráðafnæmi, verulegt ofnæmi eða heilkenni cýtókínlosunar sem tengjast innrennslinu á að hætta frekari gjöf SYLVANT. Íhuga ætti að hætta notkun lyfsins ef nauðsynlegt hefur verið að seinka meira en tveimur skömmtum fyrstu 48 vikunnar vegna eiturvekana sem tengjast meðferðinni.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum kom enginn stórvægilegur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum eða öryggi í ljós. Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrna- og/eða lifrarstarfsemi

Formlegar rannsóknir á lyfjahvörfum siltuximab hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun siltuximab hjá börnum 17 ára og yngri. Engar upplýsingar liggja fyrir

Lyfjagjöf

Siltuximab á að gefa með innrennsli í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Verulegt ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal á skýran hátt skrá niður sérlyfjaheitið og lotunúmerið á lyfinu sem er gefið.

Virkar alvarlegar sýkingar samhliða

Sýkingar m.a. staðbundnar sýkingar á að meðhöndla fyrir gjöf SYLVANT. Alvarlegar sýkingar m.a. lungnabólga og sýklasótt komu í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Blóðglóbúlínlækkun kom í ljós hjá 4 til 11,3% sjúklinga í klínísku rannsókninni.

Heildarlækkun IgG, IgA og IgM frá eðlilegum gildum kom fram hjá 4 til 11% sjúklinga í rannsókn á útbreiddum Castlemans sjúkdómi (rannsókn 1).

Í öllum klínískum rannsóknum með SYLVANT voru sjúklingar með sýkingar sem skipta máli klínískt útilokaðir þ.á m. þeir sem vitað var að væru lifrabólgu B jákvæðir (surface antigen positive). Greint hefur verið frá tveimur tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B þegar SYLVANT var gefið sjúklingum með mergæxli samhliða stórum skammti af dexamethasoni og bortezomibi, melphalani og prednisoni.

SYLVANT getur dulið einkenni bráðrar sýkingar m.a. bælt hita og bráðafasaprótein (acute phase reactant) eins og CRP (C-reactive protein). Því eiga þeir sem ávísa lyfinu að fylgjast náið með sjúklingum sem fá meðferð með tilliti til alvarlegra sýkinga.

Bólusetningar

Ekki á að gefa lifandi veiklað bóluefni meðan á meðferð með SYLVANT stendur eða 4 vikum áður en hún er hafin þar sem klínískt öryggi hefur ekki verið staðfest.

Fitugildi

Hækkun þríglyseríða og kólesteróls (fitugildi) kom fram hjá sjúklingum sem fengu SYLVANT (sjá kafla 4.8). Fylgja skal gildandi klínískum leiðbeiningum við meðferð sjúklinga með hækkuð fitugildi í blóði.

Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi

Væg eða meðalalvarleg innrennslistengd viðbrögð geta lagast meðan á innrennsli SYLVANT í bláæð stendur þegar hægt er á innrennsli eða því er hætt. Þegar viðbrögðin hafa hjaðnað má hugsanlega hefja innrennsli að nýju með hægara innrennsli og gjöf andhistamína, parasetamóls og barkstera. Ef sjúklingar þola ekki innrennslið þrátt fyrir þessi inngrip á að hætta meðferð með SYLVANT. Ef sjúklingar fá veruleg ofnæmisviðbrögð (t.d. bráðafnæmi) á meðan eða strax eftir innrennsli á að hætta meðferðinni. Meðferð verulegra innrennslistengdra viðbragða fer eftir einkennum. Ef bráðafnæmi kemur fyrir á viðeigandi starfslið og lyf að vera tiltækt (sjá kafla 4.8).

Illkynjun

Ónæmistemprandi lyf geta aukið hættu á illkynjun. Vegna takmarkaðrar reynslu með siltuximabi benda fyrirbyggjandi upplýsingar ekki til aukinnar hættu á illkynjun.

Gatmyndun í meltingarvegi

Í klínískum rannsóknum með siltuximabi hefur verið greint frá gatmyndun í meltingarvegi ekki þó í rannsóknum á útbreiddum Castlemans sjúkdómi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á gatmyndun í meltingarvegi. Meta skal sjúklinga tafarlaust með einkenni sem geta tengst eða benda til gatmyndunar í meltingarvegi.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir meðferð með SYLVANT í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá tímabundinni eða ósamfelldri vægri til meðalmikilli hækkun á gildi lifrartransamínasa eða öðrum gildum varðandi lifrarstarfsemi t.d. bilirúbíns. Fylgjast á með sjúklingum á meðferð með SYLVANT sem vitað er að eru með skerta lifrarstarfsemi sem og sjúklingum með hækkun á gildum transamínasa eða bilirúbíns.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Í forklínískum rannsóknum er þekkt að interleukin 6 (IL-6) dregur úr virkni cýtókróms P450 (CYP450). Binding virks IL-6 fyrir tilstilli siltuximabs getur aukið umbrot hvarfefna CYP450 þar sem ensímvirkni CYP450 kemst í eðlilegt horf. Gjöf siltuximabs með hvarfefnum CYP450 sem eru með þröngt læknanlegt bil geta því breytt verkun og eiturverkunum af lyfinu vegna breytinga á ferli CYP450. Við upphaf meðferðar með siltuximabi og þegar meðferð er lokið er því mælt með að náið sé fylgst með verkun lyfja sem eru hvarfefni CYP450 og eru með þröngt læknanlegt bil (t.d. warfarin) og þéttni lyfs (t.d. cyclosporin eða theophyllin). Aðlaga þarf skammt lyfsins sem gefið er samhliða eftir þörfum. Áhrif siltuximabs á ensímvirkni CYP450 getur verið viðvarandi í nokkrar vikur eftir að meðferð hefur verið hætt. Gæta skal varúðar þegar siltuximab er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 þegar minnkuð verkun er óæskileg (t.d. getnaðarvarnarlyf til inntöku).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar hjá börnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun siltuximabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir á siltuximabi hafa hvorki leitt í ljós aukaverkanir á meðgöngu né á fósturþroska (sjá kafla 5.3). Siltuximab er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Siltuximab á aðeins að gefa á meðgöngu ef kostir veða ótvírætt þyngra en áhætta.

Eins og við á um önnur immúnóglóbúlín G mótefni fer siltuximab yfir fylgju eins og fram kom í rannsóknum á öpum. Því geta börn mæðra sem hafa fengið meðferð með siltuximabi verið í aukinni hættu á sýkingu og ráðlagt er að gæta varúðar þegar þessum börnum er gefið lifandi bóluefni (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort siltuximab skiljist út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með siltuximabi.

Frjósemi

Áhrif siltuximabs á frjósemi hafa ekki verið metin hjá mönnum. Forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi meðan á siltuximabmeðferð stendur (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Siltuximab hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Sýkingar (þ.m.t. sýkingar í efri öndunarvegi), kláði, útbrot, liðverkir og niðurgangur voru algengustu aukaverkanirnar og komu fram hjá > 20% sjúklinga sem fengu meðferð með siltuximabi í klínískum rannsóknum á Castlemans sjúkdómi. Alvarlegasta aukaverkunin sem kom fram við notkun siltuximabs var bráðaofnæmisviðbrögð.

Upplýsingar frá öllum sjúklingum sem fengu siltuximab einlyfjameðferð (n = 370) úr öllu öryggismatinu.

Tafla 2 sýnir tíðni aukaverkana sem komu fram hjá 87 sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm (rannsókn 1, rannsókn 2 og rannsókn 3) sem fengu ráðlagðan 11 mg/kg skammt á þriggja vikna fresti (nánari upplýsingar eru í kafla 5.1).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 eru aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm sem fengu meðferð með siltuximabi í ráðlögðum 11 mg/kg skammti á þriggja vikna fresti.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu siltuximab í klínískum rannsóknum^a á útbreiddum Castlemans sjúkdómi

Flokkun eftir líffærum Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi, þvagfæarsýking, nefkoksbólga
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi	
Algengar	Bráðafnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Hækkun þríglýseríða, hækkun þvagsýru í blóði
Algengar	Hækkun kólesteróls í blóði
Taugakerfi	
Mjög algengar	Sundl, höfuðverkur
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	Verkur í munni og koki
Æðar	
Mjög algengar	Hábrýstingur
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Ógleði, kviðverkir, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, vélindabakflæðissjúkdómur, sár í munni
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Útbrot, kláði, exem
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, verkur í útlimum
Nýru og þvagfæri	
Mjög algengar	Skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Staðbundinn bjúgur
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Þyngdaraukning

^a Allir sjúklingar með Castlemans sjúkdóm fengu siltuximab í ráðlögðum 11 mg/kg skammti á þriggja vikna fresti (einnig þeir sem víxluðu (N = 87))

Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmi

Í klínískum rannsóknum tengdist siltuximab innrennslistengdum viðbrögðum eða ofnæmisviðbrögðum hjá 5,1% (veruleg viðbrögð hjá 0,8%) sjúklinga sem fengu siltuximab í einlyfjameðferð.

Í langtímarannsókn á sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm sem fengu siltuximab í ráðlögðum 11 mg/kg skammti á 3 vikna fresti, komu innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð fram með tíðninni 6,3% (1,3% fyrir alvarleg viðbrögð).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið greint frá ofskömmtun í klínískum rannsóknum. Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og hefja tafarlaust viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, Interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC11.

Verkunarháttur

Siltuximab er blendings manna-músa, einstofna mótefni sem myndar stöðugar fléttur (*complexes*) með mikilli sækni við leysanleg, virk manna-IL-6 form. Siltuximab kemur í veg fyrir bindingu manna IL-6 bæði við leysanlega og himnubundna IL-6 viðtaka (IL-6R) og hamlar þannig myndun sexliða, merkjagjafarfléttu við gp 130 á frumuyfirborði. Interleukín-6 er fjölvirkur, forbólgu frumuboði, myndaður af ýmsum frumugerðum, m.a. T-frumum og B-frumum, eitifrumum, einkjörnungum og trefjakímfrumum sem og illkynja frumum. Komið hefur í ljós að IL-6 tekur þátt í margvíslegu, lífeðlisfræðilegu ferli, t.d. virkjun immúnóglóbúlínseytingar, hrindir af stað bráðastigs próteinsamtengingu í lifur og örvar myndun og sérhæfingu blóðmyndandi forvera frumna. Offramleiðsla IL-6 í langvinnum bólgusjúkdómum og illkynja sjúkdómum hefur verið tengd blóðleysi og kröm og tilgáta hefur verið sett fram um að það eigi stóran þátt í að knýja áfram fjölgun plasmafrumna og altæk einkenni hjá sjúklingum með Castlemans sjúkdóm.

Lyfhrif

Siltuximab hamlaði *in vitro* skammtaháð vexti IL-6 háðra plasmacytoma frumulínu úr músum sem svar við manna IL-6. Siltuximab hamlaði skammtaháð IL-6 örvaðri framleiðslu sermipróteinsins amyloid A í bráðastigs í ræktunum með lifrarkrabbameinsfrumum úr mönnum. Á svipaðan hátt hamlaði siltuximab skammtaháð framleiðslu immúnóglóbúlín M próteinsins sem svar við IL-6 í ræktunum með Burkitt B eitifkrabbameinsfrumum úr mönnum.

Lífmerki (biomarkers)

Það er vel staðfest að IL-6 örvar tjáningu á C-hvarfgeirnun próteini (CRP) í bráðafasa. Siltuximab verkar með því að hlutleysa IL-6 virkni sem hægt er að mæla óbeint með bælingu CRP. Meðferð með siltuximabi við útbreiddum Castlemans sjúkdómi leiðir til hraðrar og viðvarandi lækkunar á sermipéttni CRP. Mæling IL-6 þéttni í sermi eða plasma meðan á meðferð stendur á ekki að nota sem lífmerki um lyfhrif þar sem siltuximab-hlutleysandi mótefna-IL-6 fléttur trufla nógildandi ónæmisfræðilegar IL-6 magnreiningaaðferðir.

Verkun og öryggi

Rannsókn 1

2. stigs fjölpjóða, slembuð (2:1) tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð til þess að meta verkun og öryggi siltuximabs (11 mg/kg á þriggja vikna fresti) samanborið við lyfleysu ásamt ákjósanlegustu stuðningsmeðferð hjá sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm. Meðferð var haldið áfram fram að meðferðarþrengi (skilgreint sem versnum byggt á auknum einkennum, geislagreiningu eða versnun líkamlegrar færni) eða óásættanlegrar eiturverkunar. Alls var 79 sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm með einkennum slembiraðað fyrir meðferð. Miðgildisaldur var 47 ár (á bilinu 20-74) í siltuximab hópnum og 48 ár (á bilinu 27-78) í lyfleysuhópnum. Fleiri karlar voru í lyfleysuhópnum (85% í lyfleysuhópnum og 56% í siltuximab hópnum). Skor á ECOG færnikvarða (0/1/2) við upphaf hjá 42%/45%/13% í siltuximab hópnum og 39%/62%/0% í lyfleysuhópnum í sömu röð. Við upphaf höfðu 55% sjúklinga í siltuximab hópnum og 65% sjúklinga í lyfleysuhópnum fengið altæka meðferð við útbreiddum Castlemans sjúkdómi og 30% sjúklinga í siltuximab hópnum og 31% í lyfleysuhópnum notuðu stera. Vefjafræðilegar undirtegundir voru svipaðir hjá báðum meðferðarhópnum 33% með glærvefs (*hyaline vascular*) undirtegund, 23% með plasmafrumu undirtegund og 44% með blandaða undirtegund.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var viðvarandi svörun æxlis og einkenna, skilgreint sem æxlissvörun metin með óháðri umfjöllun og algjör bati eða stöðugleiki á einkennum útbreidds Castlemans sjúkdóms metið framvirkt í a.m.k. 18 vikur án meðferðarþrengs.

Í rannsókn 1 kom fram tölfræðilega marktækur munur á viðvarandi svörun á æxlum og einkennum með óháðri endurskoðun hjá siltuximab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (34% á móti 0%; 95% CI: 11,1; 54,8; $p = 0,0012$). Heildartíðni æxlissvörunar var byggð á mati samkvæmt breyttu Cheson viðmiði bæði með óháðri umfjöllun og mati rannsakanda.

Lykilniðurstöður verkunar úr rannsókn 1 eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3: Verkunarendapunktur í rannsókn 1

Verkunarendapunktur	Siltuximab+besta stuðningsmeðferð*	Lyfleysa+besta stuðningsmeðferð	P-gildi ^a
Megin verkunarendapunktur			
Viðvarandi svörun æxlis og einkenna (óháð umfjöllun)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Aðrir verkunarendapunktur			
Viðvarandi svörun æxlis og einkenna (mat rannsakanda)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Besta svörun æxlis (óháð umfjöllun)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Besta svörun æxlis (mat rannsakanda)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tími að meðferðarbresti	Ekki náð	134 dagar	0,0084; HR 0,418
Aukning blóðrauða > 15 g/l (0,9 mmól/l) í viku 13/blóðrauðasvörun hjá matshæfum	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Lengd æxlissvörunar og svörunar einkenna (dagar) – óháð umfjöllun; miðgildi (min, max)	340 (55, 676) ^b	N/A ^c	N/A
Varanleiki fullkominnar svörunar einkenna ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Lengd varanleika fullkominnar svörunar einkenna (dagar) miðgildi (min, max)	472 (169, 762) ^e	N/A	N/A

* Ákjósanlegasta stuðningsmeðferðin

^a Aðlagð miðað við steranotkun við slembival

^b Við aðalgreiningu voru 19 þátttakendur af 20 með æxlissvörun og svörun einkenna ekki taldir með (censored) vegna áframhaldandi svörunar

^c N/A = Á ekki við, engir svöruðu í lyfleysuhópnum því á tímalengd ekki við

^d Fullkomin svörun einkenna er skilgreind sem 100% lækkun miðað við heildar einkennaskor útbreidds Castlemans sjúkdóms við upphaf sem var viðvarandi í a.m.k. 18 vikur fyrir meðferðarbrest.

^e Upplýsingar frá 11 af 13 sem sýndu fullkomna svörun einkenna voru ekki taldar með vegna áframhaldandi svörunar

Einkenni tengd útbreiddum Castlemans sjúkdómi vou metin framvirkt. Heildarskor allra einkenna (heildarskor allra einkenna sem tengjast útbreiddum Castlemans sjúkdómi) er summa alvarleikastiga (NCI-CTCAE stig) einkenna sem tengjast útbreiddum Castlemans sjúkdómi [yfirleitt tengd útbreiddum Castlemans sjúkdómi (þreyta, lasleiki, ofsvitnun, nætursviti, hiti, þyngdartap, lystarleysi, verkur í æxli, andnað og kláði), sjálfsónæmi, vökrasöfnun, taugakvilli áhrif á húð]. Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi á einkennum tengdum útbreiddum Castlemans sjúkdómi og heildarstig einkenna sem tengjast útbreiddum Castlemans sjúkdómi í hverri meðferðarlotu var reiknuð. Fullkomin svörun einkenna var skilgreind sem 100% lækkun miðað við heildar einkennaskor útbreidds Castlemans sjúkdóms við upphaf sem var viðvarandi í a.m.k. 18 vikur áður en meðferð brást. Blóðrauðasvörun var skilgreind sem breyting um ≥ 15 g/l (0,9 mmól/l) í viku 13 miðað við upphaf. Tölfræðilega marktækur munur (61,3% á móti 0%; $p = 0,0002$) var á blóðrauðasvörun hjá siltuximab hópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Greiningar á undirhópum

Greiningar á fyrsta endapunkti og aukaendapunkti hjá mismunandi undirhópum m.a. eftir aldri (< 65 ár og ≥ 65 ár); kynþætti (hvítir og ekki hvítir); svæðum (Norður-Ameríka, Evrópa, Mið-Austurlönd og Afríka, og Kyrrahafsríki Asíu); steranotkun við upphaf (já og nei); fyrri meðferð (já og nei) og vefjagerðir útbreidds Castlemans sjúkdóms (plasmavefur og blandaðar tegundir) leiddu í ljós að áhrif meðferðarinnar voru hagstæð siltuximab hópnum fyrir utan undirhópin hyaline vascular, þar sem enginn sjúklingur náði aðalendapunkti samkvæmt skilgreiningunni. Undantekningalaus meðferðaráhrif hagstæð sjúklingum sem fengu siltuximab varðandi alla meiriháttar aukaendapunkta kom í ljós hjá hyaline vascular undirhópnum. Valin atriði meðferðarárangurs úr rannsókn 1 hjá hyaline vascular undirhópnum eru tekin saman í töflu 4.

Tafla 4: Valdir verkunarendapunktur hjá hyaline vascular undirhópnum úr rannsókn 1

Verkunarendapunktur	Siltuximab+besta stuðningsmeðferð	Lyfleysa+besta stuðningsmeðferð	95% CI ^a
Megin verkunarendapunktur			
Viðvarandi svörun æxlis og einkenna (óháð umfjöllun)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^b
Aðrir verkunarendapunktur			
Viðvarandi svörun æxlis og einkenna (mat rannsakanda)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Besta svörun æxlis (óháð umfjöllun)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Besta svörun æxlis (mat rannsakanda)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Tími að meðferðarbresti	206 dagar	70 dagar	(0,17; 1,13) ^c
Aukning blóðrauða > 15 g/l (0,9 mmól/l) í viku 13/blóðrauðsvörun matshæfra	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Varanleiki fullkominnar svörunar einkenna ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Ákjósanlegasta stuðningsmeðferðin

^a 95% öryggisbil fyrir mismun hlutfallanna

^b N/A = Á ekki við, engin meðferðarsvörun því á 95% öryggisbil ekki við

^c 95% öryggisbil fyrir áhættuhlutfall

^d Fullkomin svörun einkenna er skilgreind sem 100% lækun miðað við heildar einkennaskor útbreidds Castlemans sjúkdóms við upphaf sem var viðvarandi í a.m.k. 18 vikur fyrir meðferðarrest.

Rannsókn 2

Til viðbótar við rannsókn 1 eru niðurstöður verkunar fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með Castlemans sjúkdóm úr einarmahóp í 1. stigs rannsókn (rannsókn 2). Í rannsókninni fengu 37 sjúklingar með Castlemans sjúkdóm (35 sjúklingar með útbreiddan Castlemans sjúkdóm) siltuximab. Hjá 16 sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm sem fengu 11 mg/kg á þriggja vikna fresti var tíðni heildaræxlissvörunar eftir óháða umfjöllun 43,8% þar af 6,3% fullkomin svörun. Öll æxlissvörun varði í > 18 vikur. Í rannsókninni voru 16 af þeim 35 sjúklingum sem voru með útbreiddan Castlemans sjúkdóm með hyaline vascular undirtegund, 31% þeirra svöruðu samkvæmt myndgreiningu byggt á óháðri umfjöllun og klíniskur ávinningur kom fram hjá 88% samkvæmt skilgreiningu áætlunarinnar.

Rannsókn 3

Í opinni, fjölsetra óslembaðri 2. stigs rannsókn var öryggi og verkun metið í framlengdri rannsókn með siltuximabi hjá 60 sjúklingum með útbreiddan Castlemans sjúkdóm sem höfðu áður verið skráðir í rannsókn 1 (41 sjúklingur) eða rannsókn 2 (19 sjúklingar). Miðgildi meðferðarlengdar með siltuximabi var 5,52 ár (á bilinu: 0,8 til 10,8 ár). Yfir 50% sjúklinganna fengu siltuximab meðferð í ≥ 5 ár. Eftir 6 ára eftirfylgni (miðgildi) hafði enginn sjúklinganna 60 látist og sýnt var fram á að sjúkdómsstjórn var viðhaldið hjá 58 af 60 sjúklingum.

Stærsti heildarskammtur í klínískum rannsóknum

Mesta magn siltuximabs sem hefur verið gefið í klínískum rannsóknum fram til þessa er 2.190 mg í skammti (11 mg/kg).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á siltuximab hjá öllum undirhópum barna við Castlemans sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir fyrstu gjöf siltuximabs (skammtar á bilinu 0,9 til 15 mg/kg) jukust flatarmál undir þéttiferli (AUC) og hámarks plasmabéttni (C_{max}) í réttu hlutfalli við skammta og úthreinsun var óháð skammti. Eftir staka lyfjagjöf ráðlagðs skammts (11 mg/kg í eitt skipti á þriggja vikna fresti) var úthreinsun $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/sólarhring og helmingunartími var $16,3 \pm 4,2$ sólarhringar. Eftir endurtekna ráðlagða skammta var úthreinsun siltuximabs óháð tíma og uppsöfnun var í meðallagi (uppsöfnunarstuðull 1,7). Í samræmi við helmingunartíma eftir fyrsta skammtinn náði þéttni í sermi jafnvægi á sjötta innrennsli (á þriggja vikna fresti) með meðal (\pm staðalfrávik) hámarks- og lágmarksþéttni 332 ± 139 og 84 ± 66 míkrog/ml talið í sömu röð.

Ónæmingargeta

Eins og við á um öll lyfjaprótein er myndun lyfjamótefna (ónæmingargeta) hugsanleg. Ónæmingargeta siltuximabs hefur verið metin með því að nota ensím ónæmisgreiningu EIA (antigen-bridging enzyme immunoassay) og ECLIA ónæmisgreiningu (electrochemiluminescence-based immunoassay).

Í klínískum rannsóknum, þ.á m. í einlyfja rannsóknum og samsettum rannsóknum, voru sýni frá alls 432 sjúklingum fyrirbyggjandi fyrir mat á and-siltuximab mótefni þar sem a.m.k. eitt sýni var metið hjá 189 sjúklingum með lyfjapolinni ECLIA greiningu. Tíðni greinanlegra and-siltuximab mótefna var 0,9% (4/432) í allt og 2,1% (4/189) hjá sjúklingum með a.m.k. eitt sýni metið með lyfjapolinni ECLIA greiningu. Frekari greining á ónæmingargetu var gerð á öllum jákvæðu sýnunum frá þeim 4 sjúklingum sem voru með greinanleg and-siltuximab mótefni. Enginn þessara sjúklinga var með hlutleysandi mótefni. Engar vísbendingar voru um breytingar á öryggi og verkun hjá sjúklingunum sem mynduðu mótefni fyrir siltuximabi.

Sérstakir sjúklingahópar

Víxlransókn á greiningum lyfjahvarfa var gerð með upplýsingum frá 378 sjúklingum með ýmsa sjúkdóma sem fengu stakan skammt af siltuximabi á bilinu 0,9 til 15 mg/kg. Áhrif ýmissa fylgibreyta á lyfjahvörf siltuximabs voru metin í greiningunum.

Úthreinsun siltuximabs jókst með aukinni líkamsþyngd þó er ekki þörf á skammtaaðlögun með tilliti til líkamsþyngdar þar sem lyfjagjöf byggist á mg/kg. Eftirfarandi þættir höfðu engin klínísk áhrif á úthreinsun siltuximabs: kyn, aldur og uppruni. Áhrif anti-siltuximab mótefna voru ekki rannsökuð þar sem ekki var nægur fjöldi sjúklinga anti-siltuximab mótefna jákvæður.

Aldraðir

Greining á lyfjahvörfum siltuximabs var gerð til þess að meta áhrif lýðfræðilegra einkenna. Tölfræðilega marktækur munur kom ekki í ljós á lyfjahvörfum siltuximabs hjá sjúklingum eldri en 65 ára samanborið við sjúklinga 65 ára og yngri.

Skert nýrnastarfsemi

Formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf siltuximabs hafa ekki verið gerðar. Reiknað upphafsgildi hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun 12 ml/mín. eða hærra hafði engin áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf siltuximabs. Gagnasafnið náði m.a. yfir fjóra sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 12 til 30 ml/mín).

Skert lifr starfsemi

Formlegar rannsóknir á áhrifum skertrar lifr starfsemi á lyfjahvörf siltuximabs hafa ekki verið gerðar. Hjá sjúklingum með upphafsgildi alanín transamínasa allt að 3,7 földum eðlilegum efri mörkum fyrir upphafsgildi albúmíns á bilinu 1,5 til 5,8 g/dl og upphafsgildi bilirúbíns á bilinu 1,7 til 42,8 mg/dl komu engin áhrif fram sem skipta máli fyrir lyfjahvörf siltuximabs.

Börn

Öryggi og verkun siltuximabs hefur ekki verið metið hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá ungum cynomolgus öpum með 9,2 og 46 mg/kg/viku (allt að 22-falt meiri útsetning en hjá sjúklingum sem fengu 11 mg/kg á 3 vikna fresti) af siltuximabi voru engar vísbendingar um eiturverkanir. Lítilsháttar lækkun á T-frumuháðri mótéfnasvörun og minnkaðar kímstöðvar (germinal centers) í milta eftir ónæmingu KLH (keyhole limpet hemocyanin) kom fram og var talið lyfjafræðileg svörun IL-6 hömlunar en ekki marktækt með tilliti til eiturefnafræði.

Engar eiturverkanir komu fram af völdum siltuximabs (9,2 og 46 mg/kg/viku) í æxlunarfærum cynomolgus apa. Hjá músum sem fengu anti-músa IL-6 einstofna mótéfni undir húð komu engin áhrif á frjósemi fram hjá karl- og kvendýrum.

Í rannsóknum á fósturvísi/fósturþroska þar sem siltuximab var gefið í bláæð hjá unगाfullum cynomolgus öpum (meðgöngudag 20 – 118) í skömmtunum 9,2 og 46 mg/kg/viku komu engar eiturverkanir í ljós á móður og fóstur. Siltuximab fer yfir fylgju og var sermiþéttni siltuximabs hjá fóstri meðgöngudag 140 svipuð og hjá móður. Vefjameinafræðileg skoðun eitlavefs meðgöngudag 140 leiddi ekki í ljós vefjafræðileg frávik hjá fósturum varðandi þroska ónæmiskerfis.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á nagdýr hafa ekki verið gerðar með siltuximabi. Vísbendingar úr rannsóknum með siltuximabi og öðrum IL-6 hemlum gefa til kynna að litlar líkur séu á krabbameinsvaldandi áhrifum siltuximabs. Þó eru einnig vísbendingar þess efnis að IL-6 hemlar geti bælt ónæmissvörun, ónæmifirtlit og dregið úr vörnum gegn staðfestum æxlum. Því er ekki alveg hægt að útiloka aukið næmi hjá sértækum æxlum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidin
Histidin hydroklóríð monohydrat
Polysorbat 80
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár

Eftir blöndun og þynningu

Sýnt hefur verið fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í allt að 8 klst. við stofuhita (sjá kafla 6.6).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax, nema aðferð við opnun/blöndun/þynningu útiloki hættu á örverumengun.

Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluskilyrði á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

8 ml í glerhettuglasi af tegund 1 með tappa úr gúmmílíki (elastomer) og álinnsigli (flip-off) með 100 mg af siltuximabi. Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

30 ml í glerhettuglasi af tegund 1 með tappa úr gúmmílíki (elastomer) og álinnsigli (flip-off) með 400 mg af siltuximabi. Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Lyfið er eingöngu einnota.

- Vinnið með smitgát.
- Reiknið skammtinn, heildarmagn blandaðrar SYLVANT lausnar sem þarf og fjölda hettuglása. Mælt er með 21-víddar (*gauge*), 1½ tommu (38 mm) nál við blöndun. Innrennslispokar (250 ml) eiga að innihalda 5% glúkósa og eiga að vera úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýolefini (PO) eða pólýprópýleni (PP) eða pólýetýleni (PE). Einnig má nota PE flöskur í staðinn.
- Látið hettuglas (glös) með SYLVANT ná stofuhita (15°C til 25°C) í u.þ.b. 30 mínútur. SYLVANT á að vera við stofuhita meðan á blöndun stendur.

Hvert 100 mg hettuglas á að blanda með 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf (einnota) til þess að fá 20 mg/ml lausn.

Hvert 400 mg hettuglas á að blanda með 20 ml af vatni fyrir stungulyf (einnota) til þess að fá 20 mg/ml lausn.

- Snúið (EKKI HRISTA, HVIRFLA EÐA SVEIFLA) hettuglösunum rólega eftir blöndun til þess að leysa upp duftið. Ekki hreyfa við lausninni fyrr en allt er fullkomlega uppleyst. Duftið ætti að leysast upp á innan við 60 mínútum. Skoðið hettuglösinn með tilliti til agna og mislitunar áður en skammtur er útbúinn. Notið ekki ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur agnir og/eða ef hún er mislit.
- Þynnið allan skammtinn í 250 ml af sæfðri 5% glúkósalausn með því að draga sama magn og SYLVANT lausnin er úr 250 ml pokanum með 5% glúkósalausninni. Bætið rólega öllu magni blönduðu SYLVANT lausnarinnar í 250 ml innrennslispokann. Blandið varlega.
- Blönduðu lausnina má ekki geyma lengur en 2 klst. áður en henni er bætt út í innrennslispokann. Innrennslinu á að vera lokið innan 6 klst. frá því að blönduðu lausninni var bætt í innrennslispokann. Þynnta lausnin er gefin á 1 klst. með innrennslissetti úr PVC eða pólýúretani (PU) eða PE, með 0,2-micron pólýetersúlfon (PES) síu (in-line). SYLVANT inniheldur engin rotvarnarefni og því má ekki geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar.
- Engar eðlis-lífefnafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á samrýmanleika til þess að meta samhliða gjöf SYLVANT með öðrum lyfjum. Ekki á að gefa SYLVANT samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslislöngu.
- Ónotuðu lyfi eða úrgangi á að farga í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
EU/1/14/928/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Skrá skal upplýsingar um sjúklinga með Castlemans sjúkdóm sem gætu mögulega fengið Sylvant eða eru á meðferð með Sylvant. Skráningu skal haldið áfram fyrir 100 sjúklinga eða í 5 ár, eftir því hvort er umfangsmeira. Markaðsleyfishafinn á að skila CHMP upplýsingum í töflu á 12 mánaða fresti í samræmi við PSUR skýrslur auk gagna einungis fyrir þá sjúklinga sem gætu hugsanlega fengið meðferð með siltuximab.	Áætlun: 31/12/2014 Fyrsta uppfærsla töflu: 30/11/2015 (samhliða væntanlegum PSUR skýrslum)

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
siltuximab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg siltuximab. Eftir blöndun inniheldur lausnin 20 mg af siltuximabi í ml.

Hvert hettuglas inniheldur 400 mg siltuximab. Eftir blöndun inniheldur lausnin 20 mg af siltuximabi í ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: histidin, histidin hydroklóríð monohydrat, polysorbat 80, súkrósi.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Innrennsli í bláæð eftir blöndun og þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraetur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

SYLVANT 100 mg þykknisstofn
SYLVANT 400 mg þykknisstofn
siltuximab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

SYLVANT 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn siltuximab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um SYLVANT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SYLVANT
3. Hvernig nota á SYLVANT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SYLVANT
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SYLVANT og við hverju það er notað

Hvað SYLVANT er

SYLVANT er lyf sem inniheldur virka efnið siltuximab. Siltuximab er einstofna mótefni (sérhæfð tegund próteins) sem binst sértækt við mótefnavaka (markprótein) í líkamanum sem kallast interleukín-6 (IL-6).

Notkun SYLVANT

SYLVANT er notað við útbreiddum Castlemans sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru hvorki HIV-sýktir né með herpesvírus-8-smit. Útbreiddur Castlemans sjúkdómur veldur góðkynja æxlisvexti (sem ekki er krabbamein) í eitlum. Einkenni sjúkdómsins eru m.a. þreyta, nætursviti, náladofi og lystarleysi.

Verkun SYLVANT

Sjúklingar með útbreiddan Castlemans sjúkdóm framleiða of mikið IL-6 og talið er að það stuðli að óeðlilegum vexti ákveðinna fruma í eitlum. Þegar siltuximab binst IL-6 hamlar það virkni þess og stöðvar óeðlilegan frumuvöxt. Þetta dregur úr eitlastækkun og þar með úr einkennum sjúkdómsins og gerir sjúklingnum kleift að sinna venjubundnum daglegum störfum.

2. Áður en byrjað er að nota SYLVANT

Ekki má nota SYLVANT

- ef um er að ræða verulegt ofnæmi fyrir siltuximabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en SYLVANT er gefið ef:

- þú ert með sýkingu – það er vegna þess að SYLVANT getur minnkað hæfni þína til að finna fyrir eða berjast gegn sýkingum og sýkingar geta versnað.
- þú átt að fá bólusetningu nú eða á næstunni – því sum bóluefni má ekki gefa samhliða SYLVANT.

- þú ert með há fitugildi í blóði (þríglýseríðahækkun) – því SYLVANT getur aukið þessi gildi. Hugsanlega ávísar læknirinn lyfi til þess að leiðrétta þetta.
- þú ert með magasár eða sarpbólgu sem getur aukið hættu á að rífa myndist í maga eða þörmum (gatmyndun í meltingarvegi). Einkennin eru meðal annars versnun magaverkja, ógleði, breytingar á hægðavenjum og hiti – ef eitthvað af þessu kemur fram skal tafarlaust hafa samband við lækninn.
- þú ert með lifrarsjúkdóm eða breytingar á lifrarstarfsemi sem koma fram í blóðprófum. Læknirinn mun fylgjast með þér og lifrarstarfsemi þinni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) leitaðu þá ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð SYLVANT.

Ofnæmisviðbrögð

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð veruleg ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stendur eða á eftir. Einkennin eru meðal annars: öndunarerfiðleikar, brjóstþyngsli, hvæsandi öndun, verulegt sundl eða vægur svimi, þroti í vörum eða húðútbrot.

Sýkingar

Auknar líkur eru á sýkingum meðan á meðferð með SYLVANT stendur.

Þessar sýkingar geta verið alvarlegar eins og lungnabólga eða sýklasótt (einnig kallað blóðsýking).

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einkenni sýkinga meðan á meðferð með SYLVANT stendur. Einkennin eru meðal annars: hósti, flensulík einkenni, vanlíðan, rauð og heit húð, hiti. Hugsanlegt er að læknirinn stöðvi meðferð með SYLVANT samstundis.

Börn og unglingar

Öryggi og verkun SYLVANT er ekki þekkt hjá börnum, því á ekki má gefa börnum og unglिंगum SYLVANT.

Notkun annarra lyfja samhliða SYLVANT

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað:

- teofyllin, notað við astma
- warfarin, blóðþynningarlyf
- cyclosporin, notað við og á eftir líffæraígræðslu
- getnaðarvarnartöflur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) leitaðu þá ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en þú færð SYLVANT.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Notkun SYLVANT er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort SYLVANT geti haft áhrif á barnið eða á konu á meðgöngu, konu sem gefur brjóst.
- Meðan á meðferð með SYLVANT stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur mátt þú ekki verða þunguð. Á þeim tíma er nauðsynlegt að nota örugga getnaðarvörn.
- Ef þú ert þunguð og þarft á meðferð við útbreiddum Castlemans sjúkdómi að halda getur læknirinn í sumum tilfellum ákveðið að kostir SYLVANT fyrir heilsuna vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófædda barnið, þ.m.t. aukin hættu á sýkingum og við notkun ákveðinna bóluufna hjá ungbörnum mæðra sem útsettar voru fyrir SYLVANT á meðgöngu.
- Ekki er vitað hvort SYLVANT berist í brjóstamjólk. Læknirinn ákveður í samráði við þig hvort þú haldir áfram töku SYLVANT eða hefur barn á brjósti og hættir töku SYLVANT.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að SYLVANT hafi áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkun tækja og véla.

3. Hvernig nota á SYLVANT

SYLVANT verður eingöngu gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi eða læknastofu.

- Ráðlagður skammtur er 11 mg á kílógrömm líkamsþyngdar einu sinni á þriggja vikna fresti.
- SYLVANT er gefið með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð, yfirleitt í handlegg).
- Það er gefið rólega á einni klst.
- Meðan á innrennsli SYLVANT stendur verður fylgst með þér með tilliti til aukaverkana.
- Meðferðinni er haldið áfram þar til þú og læknirinn eruð sammála um að meðferðin gagnist þér ekki lengur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lyfið er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi er ólíklegt að þú fái of stóran skammt. Ef þú heldur að þú hafir fengið of mikið af SYLVANT skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita. Ekki er þekkt hvaða aukaverkanir gætu komið af of stórum skammti af SYLVANT.

Ef hætt er að nota SYLVANT

Ekki hætta að nota SYLVANT án þess að ræða við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins.

Láttu lækinn samstundis vita ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana. Það getur þurft að hætta meðferðinni:

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- veruleg ofnæmisviðbrögð – einkennin geta meðal annars verið: öndunarerfiðleikar, brjóstþyngsli, hvæsandi öndun, verulegt sundl eða vægur svimi, bólgnar varir eða húðútbrot.

Aðrar aukaverkanir geta meðal annars verið:

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- kláði
- útbrot, húðútbrot með kláða (exem)
- há fitugildi í blóði (þríglýseríðhækkun)
- hátt þvagsýrugildi í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt
- óeðlileg nýrnastarfsemi
- þroti í hand- og fótleggjum, hálsi eða andliti
- hár blóðþrýstingur
- öndunarfærasýkingar – t.d. í nefi, ennisholum eða hálsi
- þvagfærasýking
- kvef
- særindi í hálsi
- kviðverkur eða óþægindi, hægðatregða, niðurgangur, brjóstsviði, sár í munni, ógleði, uppköst
- sundl
- höfuðverkur

- liðverkir, verkir í hand- og fótleggjum
- þyngdaraukning

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- há gildi kólesteróls í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SYLVANT

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunumá eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef það inniheldur ógegnsæjar eða óþekktar agnir og/eða ef lausnin virðist mislit eftir blöndun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SYLVANT inniheldur

- Virka innihaldsefnið er siltuximab. Hvert einnota hettuglas inniheldur 100 mg siltuximab. Eftir blöndun inniheldur lausnin 20 mg siltuximab/ml.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru histidin, histidin hydroklóríð monohydrat, polysorbat 80 og súkrósi.

Lýsing á útliti SYLVANT og pakkningastærðir

- SYLVANT er hvítt duft fyrir innrennslisþykkni lausn í glerhettuglasi (þykknisstofn).
- Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas af SYLVANT.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Lyfið er eingöngu einnota.

1. Vinnið með smitgát.
2. Reiknið skammtinn, heildarmagn blandaðrar SYLVANT lausnar sem þarf og fjölda hettuglasa. Mælt er með 21-víddar (gauge), 1½ tommu (38 mm) nál við blöndun. Innrennslispokar (250 ml) eiga að innihalda 5% glúkósa og eiga að vera úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýolefini (PO) eða pólýprópýleni (PP) eða pólýetýleni (PE). Einnig má nota PE flöskur í staðinn.
3. Látið hettuglas (glös) með SYLVANT ná stofuhita (15°C til 25°C) í u.þ.b. 30 mínútur. SYLVANT á að vera við stofuhita meðan á blöndun stendur. Hvert hettuglas á að blanda með 5,2 ml af vatni fyrir stungulyf (einnota) til þess að fá 20 mg/ml lausn.
4. Þyrið (HRISTIÐ HVORKI NÉ SVEIFLIÐ) hettuglösunum rólega eftir blöndun til þess að leysa upp duftið. Ekki hreyfa við lausninni fyrr en allt er fullkomlega uppleyst. Duftið ætti að leysast upp á innan við 60 mínútum. Skoðið hettuglösinn með tilliti til agna og mislitunar áður en skammtur er útbúinn. Notið ekki ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur agnir og/eða ef hún er mislit.
5. Þynnið allan skammtinn í 250 ml af sæfðri 5% glúkósalausn með því að draga sama magn og SYLVANT lausnin er úr 250 ml pokanum með 5% glúkósalausninni. Bætið rólega öllu magni blönduðu SYLVANT lausnarinnar í 250 ml innrennslispokann. Blandið varlega.
6. Blönduðu lausnina má ekki geyma lengur en 2 klst. áður en henni er bætt út í innrennslispokann. Innrennslinu á að vera lokið innan 6 klst. frá því að blönduðu lausninni var bætt í innrennslispokann. Þynnta lausnin er gefin á 1 klst. með innrennslissetti úr PVC eða pólýúretani (PU) eða PE, með 0,2-micron pólýetersúlfon (PES) síu (in-line). SYLVANT inniheldur engin rotvarnarefni og því má ekki geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar.
7. Engar eðlis-lífefnafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á samrýmanleika til þess að meta samhliða gjöf SYLVANT með öðrum lyfjum. Ekki á að gefa SYLVANT samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslisslöngu.
8. Ónotuðu lyfi eða úrgangi á að farga í samræmi við gildandi reglur.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal á skýran hátt skrá niður sérlyfjaheitið og lotunúmerið á lyfinu sem er gefið.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

SYLVANT 400 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn siltuximab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um SYLVANT og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota SYLVANT
3. Hvernig nota á SYLVANT
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á SYLVANT
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um SYLVANT og við hverju það er notað

Hvað SYLVANT er

SYLVANT er lyf sem inniheldur virka efnið siltuximab. Siltuximab er einstofna mótefni (sérhæfð tegund próteins) sem binst sértækt við mótefnavaka (markprótein) í líkamanum sem kallast interleukín-6 (IL-6).

Notkun SYLVANT

SYLVANT er notað við útbreiddum Castlemans sjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum sem eru hvorki HIV-sýktir né með herpesvírus-8-smit. Útbreiddur Castlemans sjúkdómur veldur góðkynja æxlisvexti (sem ekki er krabbamein) í eitlum. Einkenni sjúkdómsins eru m.a. þreyta, nætursviti, náladofi og lystarleysi.

Verkun SYLVANT

Sjúklingar með útbreiddan Castlemans sjúkdóm framleiða of mikið IL-6 og talið er að það stuðli að óeðlilegum vexti ákveðinna fruma í eitlum. Þegar siltuximab binst IL-6 hamlar það virkni þess og stöðvar óeðlilegan frumuvöxt. Þetta dregur úr eitlastækkun og þar með úr einkennum sjúkdómsins og gerir sjúklingnum kleift að sinna venjubundnum daglegum störfum.

2. Áður en byrjað er að nota SYLVANT

Ekki má nota SYLVANT

- ef um er að ræða verulegt ofnæmi fyrir siltuximabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en SYLVANT er gefið ef:

- þú ert með sýkingu – það er vegna þess að SYLVANT getur minnkað hæfni þína til að finna fyrir eða berjast gegn sýkingum og sýkingar geta versnað.
- þú átt að fá bólusetningu nú eða á næstunni – því sum bóluefni má ekki gefa samhliða SYLVANT.

- þú ert með há fitugildi í blóði (þríglýseríðahækkun) – því SYLVANT getur aukið þessi gildi. Hugsanlega ávísar læknirinn lyfi til þess að leiðrétta þetta.
- þú ert með magasár eða sarpbólgu sem getur aukið hættu á að rífa myndist í maga eða þörmum (gatmyndun í meltingarvegi). Einkennin eru meðal annars versnun magaverkja, ógleði, breytingar á hægðavenjum og hiti – ef eitthvað af þessu kemur fram skal tafarlaust hafa samband við lækninn.
- þú ert með lifrarsjúkdóm eða breytingar á lifrarstarfsemi sem koma fram í blóðprófum. Læknirinn mun fylgjast með þér og lifrarstarfsemi þinni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) leitaðu þá ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú færð SYLVANT.

Ofnæmisviðbrögð

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð veruleg ofnæmisviðbrögð meðan á innrennsli stendur eða á eftir. Einkennin eru meðal annars: öndunarerfiðleikar, brjóstþyngsli, hvæsandi öndun, verulegt sundl eða vægur svimi, þroti í vörum eða húðútbrot.

Sýkingar

Auknar líkur eru á sýkingum meðan á meðferð með SYLVANT stendur.

Þessar sýkingar geta verið alvarlegar eins og lungnabólga eða sýklasótt (einnig kallað blóðsýking).

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einkenni sýkinga meðan á meðferð með SYLVANT stendur. Einkennin eru meðal annars: hósti, flensulík einkenni, vanlíðan, rauð og heit húð, hiti. Hugsanlegt er að læknirinn stöðvi meðferð með SYLVANT samstundis.

Börn og unglingar

Öryggi og verkun SYLVANT er ekki þekkt hjá börnum, því á ekki má gefa börnum og unglिंगum SYLVANT.

Notkun annarra lyfja samhliða SYLVANT

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef eitthvert eftirtalinna lyfja er notað:

- teofyllin, notað við astma
- warfarin, blóðþynningarlyf
- cyclosporin, notað við og á eftir líffæraígræðslu
- getnaðarvarnartöflur.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) leitaðu þá ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en þú færð SYLVANT.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Notkun SYLVANT er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort SYLVANT geti haft áhrif á barnið eða á konu á meðgöngu, konu sem gefur brjóst.
- Meðan á meðferð með SYLVANT stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur mátt þú ekki verða þunguð. Á þeim tíma er nauðsynlegt að nota örugga getnaðarvörn.
- Ef þú ert þunguð og þarft á meðferð við útbreiddum Castlemans sjúkdómi að halda getur læknirinn í sumum tilfellum ákveðið að kostir SYLVANT fyrir heilsuna vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófædda barnið, þ.m.t. aukin hættu á sýkingum og við notkun ákveðinna bóluefna hjá ungbörnum mæðra sem útsettar voru fyrir SYLVANT á meðgöngu.
- Ekki er vitað hvort SYLVANT berist í brjóstamjólk. Læknirinn ákveður í samráði við þig hvort þú haldir áfram töku SYLVANT eða hefur barn á brjósti og hættir töku SYLVANT.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að SYLVANT hafi áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkun tækja og véla.

3. Hvernig nota á SYLVANT

SYLVANT verður eingöngu gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi á sjúkrahúsi eða læknastofu.

- Ráðlagður skammtur er 11 mg á kílógrömm líkamsþyngdar einu sinni á þriggja vikna fresti.
- SYLVANT er gefið með innrennsli í bláæð (dreypi í bláæð, yfirleitt í handlegg).
- Það er gefið rólega á einni klst.
- Meðan á innrennsli SYLVANT stendur verður fylgst með þér með tilliti til aukaverkana.
- Meðferðinni er haldið áfram þar til þú og læknirinn eruð sammála um að meðferðin gagnist þér ekki lengur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þar sem lyfið er gefið af lækni eða hjúkrunarfræðingi er ólíklegt að þú fái of stóran skammt. Ef þú heldur að þú hafir fengið of mikið af SYLVANT skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita. Ekki er þekkt hvaða aukaverkanir gætu komið af of stórum skammti af SYLVANT.

Ef hætt er að nota SYLVANT

Ekki hætta að nota SYLVANT án þess að ræða við lækinn fyrst.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins.

Láttu lækinn samstundis vita ef þú tekur eftir einhverjum eftirtalinna aukaverkana. Það getur þurft að hætta meðferðinni:

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- veruleg ofnæmisviðbrögð – einkennin geta meðal annars verið: öndunarerfiðleikar, brjóstþyngsli, hvæsandi öndun, verulegt sundl eða vægur svimi, bólgnar varir eða húðútbrot.

Aðrar aukaverkanir geta meðal annars verið:

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- fækkun hvítra blóðkorna
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- kláði
- útbrot, húðútbrot með kláða (exem)
- há fitugildi í blóði (þríglýseríðhækkun)
- hátt þvagsýrugildi í blóði sem getur valdið þvagsýrugigt
- óeðlileg nýrnastarfsemi
- þroti í hand- og fótleggjum, hálsi eða andliti
- hár blóðþrýstingur
- öndunarfærasýkingar – t.d. í nefi, ennisholum eða hálsi
- þvagfærasýking
- kvef
- særindi í hálsi
- kviðverkur eða óþægindi, hægðatregða, niðurgangur, brjóstsviði, sár í munni, ógleði, uppköst
- sundl
- höfuðverkur

- liðverkir, verkir í hand- og fótleggjum
- þyngdaraukning

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- há gildi kólesteróls í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á SYLVANT

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef það inniheldur ógegnsæjar eða óþekktar agnir og/eða ef lausnin virðist mislit eftir blöndun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

SYLVANT inniheldur

- Virka innihaldsefnið er siltuximab. Hvert einnota hettuglas inniheldur 400 mg siltuximab. Eftir blöndun inniheldur lausnin 20 mg siltuximab/ml.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru histidin, histidin hydroklóríð monohydrat, polysorbat 80 og súkrósi.

Lýsing á útliti SYLVANT og pakkningastærðir

- SYLVANT er hvítt duft fyrir innrennslisþykkni lausn í glerhettuglasi (þykknisstofn).
- Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas af SYLVANT.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Lyfið er eingöngu einnota.

1. Vinnið með smitgát.
2. Reiknið skammtinn, heildarmagn blandaðrar SYLVANT lausnar sem þarf og fjölda hettuglása. Mælt er með 21-víddar (gauge), 1½ tommu (38 mm) nál við blöndun. Innrennslispokar (250 ml) eiga að innihalda 5% glúkósa og eiga að vera úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýolefini (PO) eða pólýprópýleni (PP) eða pólýetýleni (PE). Einnig má nota PE flöskur í staðinn.
3. Látið hettuglas (glös) með SYLVANT ná stofuhita (15°C til 25°C) í u.þ.b. 30 mínútur. SYLVANT á að vera við stofuhita meðan á blöndun stendur. Hvert hettuglas á að blanda með 20,0 ml af vatni fyrir stungulyf (einnota) til þess að fá 20 mg/ml lausn.
4. Þyrið (HRISTIÐ HVORKI NÉ SVEIFLIÐ) hettuglösunum rólega eftir blöndun til þess að leysa upp duftið. Ekki hreyfa við lausninni fyrr en allt er fullkomlega uppleyst. Duftið ætti að leysast upp á innan við 60 mínútum. Skoðið hettuglösinn með tilliti til agna og mislitunar áður en skammtur er útbúinn. Notið ekki ef lausnin er ekki tær eða ef hún inniheldur agnir og/eða ef hún er mislit.
5. Þynnið allan skammtinn í 250 ml af sæfðri 5% glúkósalausn með því að draga sama magn og SYLVANT lausnin er úr 250 ml pokanum með 5% glúkósalausninni. Bætið rólega öllu magni blönduðu SYLVANT lausnarinnar í 250 ml innrennslispokann. Blandið varlega.
6. Blönduðu lausnina má ekki geyma lengur en 2 klst. áður en henni er bætt út í innrennslispokann. Innrennslinu á að vera lokið innan 6 klst. frá því að blönduðu lausninni var bætt í innrennslispokann. Þynnta lausnin er gefin á 1 klst. með innrennslissetti úr PVC eða pólýúretani (PU) eða PE, með 0,2-micron pólýetersúlfon (PES) síu (in-line). SYLVANT inniheldur engin rotvarnarefni og því má ekki geyma ónotaða innrennslislausn til þess að nota síðar.
7. Engar eðlis-lífefnafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á samrýmanleika til þess að meta samhliða gjöf SYLVANT með öðrum lyfjum. Ekki á að gefa SYLVANT samtímis öðrum lyfjum í sömu innrennslisslöngu.
8. Ónotuðu lyfi eða úrgangi á að farga í samræmi við gildandi reglur.

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal á skýran hátt skrá niður sérlyfjaheitið og lotunúmerið á lyfinu sem er gefið.