

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 100 mg siltuksimaba v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje. Po rekonstituciji zdravilo vsebuje 20 mg siltuksimaba na mililiter.

SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 400 mg siltuksimaba v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje. Po rekonstituciji zdravilo vsebuje 20 mg siltuksimaba na mililiter.

Situksimab je himerni (človeško-glodalski) imunoglobulin G1κ (IgG1κ). Je z rekombinantno DNK tehnologijo ter s pomočjo celične linije ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO- Chinese hamster ovary) pridobljeno monoklonsko protitelo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Zdravilo vsebuje bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SYLVANT je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z multicentrično Castlemanovo boleznijo (MCD - multicentric Castleman's disease), ki niso okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (so HIV negativni) in niso okuženi s humanim herpesvirusom-8 (so HHV-8 negativni).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo lahko daje usposobljen zdravstveni delavec. Med infundiranjem je treba bolnika skrbno spremljati.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 11 mg siltuksimaba/kg z intravensko infuzijo, ki traja 1 uro. Bolnik prejema zdravilo vsake 3 tedne do ugotovljenega neuspeha zdravljenja.

Kriteriji za zdravljenje

V prvih 12 mesecih zdravljenja je treba laboratorijske preiskave krvi opraviti pred vsakim odmerjanjem zdravila SYLVANT in nato pred vsakim tretjim krogom odmerjanja. Če pred

infundiranjem bolnik ne izpolnjuje kriterijev za zdravljenje, navedenih v preglednici 1, je treba razmisliti o odložitvi zdravljenja. Zmanjševanje odmerka ni priporočljivo.

Preglednica 1: Kriteriji za zdravljenje

laboratorijski parameter	zahtevana vrednost pred prvim odmerjanjem zdravila SYLVANT	zahtevana vrednost pred nadaljnji odmerjanji
absolutno število nevtrofilcev	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
število trombocitov	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
hemoglobin ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a zdravilo SYLVANT lahko poveča koncentracijo hemoglobina pri bolnikih z MCD

Zdravljenje z zdravilom SYLVANT je treba odložiti, če ima bolnik hudo okužbo ali kakršnokoli hudo poslabšanje krvne slike zaradi nehematološkega vzroka. Po ozdravitvi je mogoče z zdravljenjem ponovno začeti z enakimi odmerki.

Če se pri bolniku zaradi infuzije razvije huda infuzijska reakcija, anafilaksija, huda alergijska reakcija ali sindrom sproščanja citokinov, je treba infundiranje zdravila SYLVANT prekiniti. Če v prvih 48 tednih zdravljenja več kot dvakrat odložite odmerjanje zaradi toksičnosti povezanih z zdravljenjem, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja s tem zdravilom.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

V kliničnih študijah razlik v farmakokinetičnih in varnostnih lastnosti zdravila glede na starost bolnikov niso opazili. Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Zmanjšano delovanje ledvic in/ali jeter

Formalnih študij farmakokinetičnih lastnosti siltuksimaba pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso izvedli (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost siltuksimaba pri otrocih, starih 17 let ali manj, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Siltuksimab se daje z intravensko infuzijo.

Za navodila o rekonstituciji in redčenju zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za zagotavljanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila.

Sočasne aktivne hude okužbe

Okužbe, vključno z lokaliziranimi, je treba pozdraviti pred odmerjanjem zdravila SYLVANT. V kliničnih študijah so opazili pojav resnih okužb, med drugim pljučnice in sepse (glejte poglavje 4.8).

Pri 4-11,3% bolnikov v klinični študiji so opazili hemoglobinemijo.

V študiji MCD (študija 1) so opazili zmanjšanja v celokupnih vrednostih IgG, IgA ali IgM v razponu od 4 do 11%.

Bolniki z resnimi okužbami (vključno z bolniki, ki so pozitivni na površinski antigen hepatitisa B) niso bili vključeni v klinične študije zdravila SYLVANT. Poročali so o dveh primerih reaktivacije hepatitisa B, ko je bilo zdravilo SYLVANT uporabljeno sočasno z velikim odmerkom deksametazona ter bortezumibom, melfalanom in prednizolonom pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom.

Zdravilo SYLVANT lahko prikrije znake in simptome akutnega vnetja, vključno z zvišano telesno temperaturo in pojavljanjem beljakovin akutne faze, kot je C-reaktivni protein (CRP). Da bi lahko odkrili pojav resne okužbe, je treba zelo pozorno spremljati bolnike, ki prejemajo zdravilo.

Cepjenja

Bolniki ne smejo prejeti živih atenuiranih cepiv sočasno ali v roku 4 tednov pred začetkom uporabe zdravila SYLVANT, saj klinična varnost ni bila dokazana.

Vrednosti lipidov

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo SYLVANT, so opažali zvečanje koncentracij trigliceridov in holesterola (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba zdraviti skladno z zadnjimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.

Infuzijske reakcije in preobčutljivost

Zmanjšanje hitrosti ali prekinitev intravenskega infundiranja zdravila SYLVANT lahko ublaži blago do zmerno infuzijsko reakcijo. Ko reakcija izzveni, lahko razmislite o ponovni uvedbi infuzije z manjšo hitrostjo in dodajanju antihistaminikov, paracetamola in kortikosteroidov. Pri bolnikih, ki kljub navedenim ukrepom ne prenašajo infuzije, je treba zdravljenje z zdravilom SYLVANT prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo hudo preobčutljivostno reakcijo na infuzijo (npr. anafilaksijo), je treba odmerjanje zdravila SYLVANT ukiniti med infundiranjem ali po njem. Zdravljenje hude infuzijske reakcije je treba voditi glede na znake in simptome reakcije. Usposobljeno osebje in zdravila za obvladovanje anafilaksije morajo biti vedno na voljo (glejte poglavje 4.8).

Malignomi

Zdravila z imunomodulatornim učinkom lahko povečajo tveganje za pojav malignomov. Trenutni podatki (na osnovi omejenih izkušenj s siltuksimabom) ne kažejo povečanega tveganja za malignome.

Perforacija gastrointestinalnega trakta

V kliničnih študijah (vendar ne v študijah MCD) siltuksimaba so poročali o perforacijah gastrointestinalnega trakta. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za perforacijo gastrointestinalnega trakta zdravilo uporabljajte previdno. Bolnike s simptomi, ki so lahko povezani s perforacijo gastrointestinalnega trakta je treba takoj obravnavati.

Bolezni jeter

Med zdravljenjem z zdravilom Sylvant v kliničnih preskušanjih so poročali o prehodnem ali občasnem blagem do zmernem zvečanju jetrnih transaminaz ali drugih izvidov delovanja jeter kot je npr. koncentracija bilirubina. Bolnike z okvaro jeter in bolnike z zvečanimi koncentracijami transaminaz ali bilirubina, ki prejemajo zdravilo Sylvant je treba spremljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Iz predkliničnih študij je znano, da interleukin-6 (IL-6) zmanjšuje aktivnost encimov citokroma P450 (CYP450). Vezava siltuksimaba na biološko aktivni IL-6 lahko povzroči, da se aktivnost encimov CYP450 normalizira, s tem pa se presnova substratov CYP450 poveča. Opisani učinek na aktivnost CYP450 pri sočasnem odmerjanju siltuksimaba in substratov CYP450 z majhnim terapevtskim indeksom lahko vpliva na terapevtske učinke in toksično delovanje teh zdravil. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo, ki je substrat CYP450 z majhnim terapevtskim indeksom, je ob začetku

ali prekinitvi uporabe zdravila SYLVANT priporočljivo spremljanje učinka (npr. pri varfarinu) ali koncentracije zdravila (npr. ciklosporina ali teofilina). Po potrebi je treba prilagoditi odmerek sočasno uporabljenega zdravila. Učinek siltuksimaba na encimsko aktivnost CYP450 lahko traja še nekaj tednov po koncu zdravljenja. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo siltuksimab in zdravila, ki so substrati CYP3A4, pri katerih zmanjšana učinkovitost (npr. peroralnega kontraceptiva) ni zaželjena.

Pediatrična populacija

Študij medsebojnega delovanja zdravil v tej populaciji niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo med zdravljenjem in še do 3 mesece po njegovem zaključku (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

O uporabi siltuksimaba pri nosečnicah ni podatkov. Študije siltuksimaba na živalih ne kažejo neželenih učinkov na nosečnost ali na embriofetalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporaba siltuksimaba ni priporočljiva pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije in med nosečnostjo.

Nosečnice smejo prejemati siltuksimab samo kadar koristi zdravljenja nedvomno presegajo tveganja.

Tako kot drugi imunoglobulini G (protitelesa IgG) tudi siltuksimab prehaja preko placente, kar so opazili v raziskavah na opicah. To bi lahko pri dojenčkih žensk, ki so prejemale siltuksimab, povečalo tveganje za okužbe, zato je pri teh dojenčkih potrebna previdnost pri cepljenju z živimi cepivi (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se siltuksimab izloča v materino mleko.

Tveganja za novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s siltuksimabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri ljudeh vpliva siltuksimaba na plodnost niso preučevali. Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo, da bi zdravljenje s siltuksimabom vplivalo na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s troji

Siltuksimab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Okužbe (vključno z okužbami zgornjih dihal), srbenje, izpuščaj, artralgijska in driska so najbolj pogosti neželeni učinki v kliničnih študijah Castlemanove bolezni, ki so se pojavili pri > 20% bolnikov zdravljenih s siltuksimabom. Anafilaktična reakcija je najresnejši neželeni učinek uporabe siltuksimaba.

Skupna baza podatkov za oceno varnosti zdravila vsebuje podatke vseh bolnikov, ki so prejeli siltuksimab v monoterapiji (n = 370).

V Preglednici 2 so navedene pogostnosti neželenih učinkov, ki so jih opazili pri 87 bolnikih z multicentrično Castlemanovo boleznijo (v študiji 1, študiji 2 in študiji 3). Bolniki so prejeli priporočeni odmerek 11 mg/kg vsake 3 tedne (podrobnosti so navedene v poglavju 5.1).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V Preglednici 2 so navedeni neželeni učinki pri bolnikih z multicentrično Castlemanovo boleznijo, ki so prejeli siltuksimab v priporočenem odmerku 11 mg/kg vsake 3 tedne. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, ki je opredeljena z naslednjima kategorijama: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). V vsaki razvrstitvi pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli siltuksimab v študijah multicentrične Castlemanove boleznia

Organski sistem	Neželen učinek
Pogostnost	
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti	okužba zgornjih dihal, okužba sečil, nazofaringitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
zelo pogosti	nevtropenija, trombocitopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	anafilaktična reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipertrigliceridemija, hiperurikemija
pogosti	hiperholesterolemija
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	omotičnost, glavobol
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
zelo pogosti	orofaringealna bolečina
<i>Žilne bolezni</i>	
zelo pogosti	hipertenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje, zaprtje, driska, gastroezofagealna refluksna bolezen, razjede v ustih
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj, srbenje, ekcem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
zelo pogosti	artralgija, bolečine v nogah
<i>Bolezni sečil</i>	
zelo pogosti	okvara ledvic
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti	lokaliziran edem
<i>Preiskave</i>	
zelo pogosti	povečanje telesne mase

^a podatki vseh bolnikov s Castlemanovo boleznijo, ki so prejeli siltuksimab v priporočenem odmerku 11 mg/kg vsake 3 tedne [vključno z bolniki, ki so kasneje prešli na uporabo siltuksimaba SYLVANT (n = 87)]

Infuzijske reakcije in preobčutljivost

V kliničnih študijah je bil siltuksimab povezan z infuzijsko reakcijo ali preobčutljivostjo pri 5,1% (s hudo obliko pri 0,8%) bolnikov, ki so prejeli siltuksimab v monoterapiji.

Med dolgotrajnim zdravljenjem bolnikov multicentrično Castlemanovo boleznijo v priporočenem odmerku 11 mg/kg vsake 3 tedne je bila pogostnost infuzijskih reakcij ali preobčutljivost 6,3% (1,3% pri hudih reakcijah).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in takoj uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkina, oznaka ATC: L04AC11.

Mehanizem delovanja

Siltuksimab je človeško-glodalsko himerno monoklonsko protitelo, ki z visoko afiniteto tvori stabilne komplekse s topno, biološko aktivno obliko človeškega IL-6. Siltuksimab preprečuje vezavo človeškega IL-6 tako na topne kot na membransko vezane receptorje za IL-6 (IL-6R) in s tem zavira tvorbo heksamernega signalnega kompleksa z glikoproteinom 130 na celični površini. Interlevkin-6 je pleiotropen provnetni citokin, ki nastaja v različnih vrstah celic, med drugim v celicah T in B, limfocitih, monocitih in fibroblastih, pa tudi v malignih celicah. Ugotovili so, da je IL-6 vpleten v različne normalne fiziološke procese, kot so indukcija sekrecije imunoglobulinov, prva stopnja sinteze proteinov akutne faze v jetrih in stimulacija proliferacije in diferenciacije prekursorjskih hematopoetskih celic. Prekomerna tvorba IL-6 pri kroničnih vnetnih in malignih boleznih je povezana z anemijo in kaheksijo. Domnevajo tudi, da ima osrednjo vlogo pri spodbujanju proliferacije plazmatk in sistemski manifestaciji Castlemanove bolezni.

Farmakodinamični učinki

In vitro je siltuksimab (odvisno od odmerka) zaviral z IL-6-stimulirano rast celične linije od IL-6 odvisnega glodalskega plazmacitoma. V kulturah celic človeškega hepatoma je siltuksimab v odvisnosti od odmerka zaviral z IL-6-stimulirano nastajanje serumskega amiloida A (protein akutne faze). Prav tako je siltuksimab v odvisnosti od odmerka zaviral z IL-6 stimulirano nastajanje proteina imunoglobulina M v kulturah celic B človeškega Burkittovega limfoma.

Biološki označevalci

Znano je, da IL-6 stimulira ekspresijo C-reaktivnega proteina, ki je protein akutne faze. Mehanizem delovanja siltuksimaba je nevtralizacija biološke aktivnosti IL-6, ki jo je mogoče posredno meriti z obsegom supresije CRP. Zdravljenje Castlemanove bolezni s siltuksimabom povzroči hitro in trajno zmanjšanje koncentracije CRP v serumu. Meritev koncentracije IL-6 v serumu oziroma plazmi se ne sme uporabljati kot kazalec farmakodinamike zdravila, saj s siltuksimabom nevtralizirani kompleksi protitelesa in IL-6 motijo imunološke metode za kvantifikacijo IL-6, ki so trenutno na voljo.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija 1

Multinacionalno, randomizirano (2:1), dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo faze II so izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti siltuksimaba (11 mg/kg vsake 3 tedne) v primerjavi s placebom v kombinaciji z najboljšo podporno oskrbo pri bolnikih z multicentrično Castlemanovo boleznijo. Zdravljenje so nadaljevali, dokler ni prišlo do neuspeha zdravljenja (ki je bil opredeljen kot napredovanje bolezni s poslabšanjem simptomov, radiološko potrjenim napredovanjem bolezni ali poslabšanjem telesne zmogljivosti bolnika) ali do nesprejemljivega toksičnega učinka zdravila. Skupno so randomizirali in zdravili 79 bolnikov s simptomatsko multicentrično Castlemanovo boleznijo. V skupini s siltuksimabom je bila mediana starost bolnikov 47 let (od 20 do 74 let), v skupini s placebom pa 48 let (od 27 do 78 let). V skupini s placebom je bil delež moških večji (85% v skupini s placebom v primerjavi s 56% v skupini s siltuksimabom). Oceno splošne zmogljivosti po

lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0, 1 oziroma 2 je imelo ob izhodišču 42%, 45% oziroma 13% bolnikov v skupini s siltuksimabom in 39%, 62% oziroma 0% bolnikov v skupini s placebom. Ob izhodišču je 55% bolnikov iz skupine s siltuksimabom in 65% bolnikov iz skupine s placebom že prej prejelo sistemska zdravila za multicentrično Castlemanovo bolezen. 30% bolnikov iz skupine s siltuksimabom in 31% bolnikov iz skupine s placebom je uporabljalo kortikosteroide. Histološki podtipi so bili v obeh študijskih skupinah podobni, in sicer jih je bilo 33 % hialino vaskularnega podtipa, 23% plazmacitnega podtipa in 44% mešanega podtipa. Primarni cilj opazovanja v študiji je bil trajen tumorski in simptomatski odziv, opredeljen kot odziv tumorja, kot so ga ocenili neodvisni ocenjevalci, in pomeni izginotje ali stabilizacijo vseh prospektivno nakopičenih simptomov multicentrične Castlemanove bolezni, če odziv traja najmanj 18 tednov brez znakov neuspeha zdravljenja.

V študiji 1 so opazili statistično značilno razliko neodvisno ocenjenega trajnega tumorskega in simptomatskega odziva medskupinama s siltuksimabom in placebom (34% v primerjavi z 0%, 95%: 11,1, 54,8; p = 0,0012). Delež bolnikov s celokupnim tumorskim odzivom so tako neodvisni ocenjevalci kot raziskovalci v študiji ocenjevali po modificiranih Chesonovih kriterijih.

Glavni rezultati za oceno učinkovitosti iz študije 1 so navedeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti v študiji 1

Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti	siltuksimab + BSC*	placebo+ BSC	vrednost p ^a
Primarni cilj za oceno učinkovitosti			
trajni tumorski in simptomatski odziv (po oceni neodvisnih ocenjevalcev)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Sekundarni cilji za oceno učinkovitosti			
trajni tumorski in simptomatskega odziv (po oceni raziskovalcev)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
najboljši tumorski odziv (po oceni neodvisnih ocenjevalcev)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
najboljši tumorski odziv (po oceni raziskovalcev)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
čas do neuspeha zdravljenja	ni dosežen	134 dni	0,0084; razmerje ogroženosti (HR) 0,418
zvečanje koncentracije hemoglobina na > 15 g/l (0,9 mmol/l) po 13 tednih pri populaciji s podatkom o koncentraciji hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
trajanje tumorskega in simptomatskega odziva (dnevi) - po oceni neodvisnih ocenjevalcev; mediana vrednost (najmanjša , največja vrednost)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
trajni popolni simptomatski odziv ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
trajanje trajnega popolnega simptomatskega odziva (dnevi), mediana vrednost (najmanjša , največja vrednost)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

* najboljša podpora oskrba (BSC - Best Supportive Care)^a vrednost prilagojena na uporabo kortikosteroidov ob randomizaciji

^b pri primarni analizi so bili cenzurirani podatki 19 od 20 bolnikov z odzivom tumorja in simptomov, ker odgovor še traja

^c N/A = »navedba smiselno ni potrebna«: v skupini s placebom ni bilo nobenega bolnika z odzivom, tako da navedba trajanja odziva ni smiselna

^d popolni odziv simptomov je opredeljen kot 100-odstotno zmanjšanje od izhodiščne vrednosti skupne ocene vseh simptomov MCD, ki traja najmanj 18 tednov, preden pride do znakov neuspeha zdravljenja

^e podatki 11 od 13 bolnikov s popolnim odzivom simptomov so bili cenzurirani, ker odziv še traja

Podatke o znakih in simptomih multicentrične Castlemanove bolezni so zbirali prospektivno. Skupna ocena vseh simptomov (skupna ocena simptomov multicentrične Castlemanove bolezni po MCD-related Overall Symptom Score) je vsota vseh stopenj izraženosti (po NCI-CTCAE*) znakov in simptomov multicentrične Castlemanove bolezni [splošnih simptomov multicentrične Castlemanove bolezni (utrujenosti, splošnega slabega počutja, prekomernega znojenja, nočnega znojenja, zvišane telesne temperature, izgubljanja telesne mase, anoreksije, tumorske bolečine, dispneje in srbenja), izražanja avtoimunskih dogajanj, zastajanja tekočine, nevropatije in kožnih sprememb]. Izračunali so tudi odstotno spremembo ocene omenjenih znakov in simptomov od izhodiščne vrednosti in skupno oceno omenjenih simptomov pri vsakem krogu zdravljenja. Popolni simptomatski odziv je bil opredeljen kot 100% zmanjšanje od izhodiščne vrednosti skupne ocene vseh simptomov multicentrične Castlemanove bolezni, ki traja najmanj 18 tednov, preden pride do znakov neuspeha zdravljenja.

Hemoglobinski odziv je bil opredeljen kot sprememba od izhodiščne vrednosti za ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) po 13 tednih zdravljenja. Med skupino, ki je prejela siltuximab in skupino, ki je prejela placebo so opazili statistično značilno razliko v hemoglobinskem odzivu (61,3% v primerjavi z 0%; $p = 0,0002$).

Analiza podatkov po podskupinah

Analiza primarnega in sekundarnih ciljev opazovanja po različnih podskupinah, v katerih se preiskovanci razlikujejo po starosti (< 65 let in ≥ 65 let), rasi (belci in ne-belci), regiji (Severna Amerika, regija Evropa, Bližnji Vzhod in Afrika ter Azijsko-pacifiška regija), izhodiščni uporabi kortikosteroidov (da in ne), predhodnem zdravljenju (da in ne) in histologiji multicentrične Castlemanove bolezni (plazmacitni in mešani histološki podtip), je enotno pokazala boljši učinek zdravljenja v skupinah s siltuksimabom. Izjema je bila podskupina s hialino vaskularnim histološkim podtipom v kateri v skupini s siltuksimabom noben bolnik ni dosegel primarnega cilja opazovanja. V podskupini s hialino vaskularnim histološkim podtipom, ki je prejela siltuksimab je analiza v vseh glavnih sekundarnih ciljeh opazovanja pokazala enoten boljši učinek zdravljenja. Izbrani rezultati o učinkovitosti v podskupini s hialino vaskularnim histološkim podtipom iz študije 1 so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4: Izbrani rezultati o učinkovitosti v podskupini s hialino vaskularnim histološkim podtipom iz študije 1

Cilji opazovanja za oceno učinkovitosti	siltuximab+BSC*	placebo+BSC	95% IZ^a
Primarni cilj za oceno učinkovitosti			
trajni tumorski in simptomatski odziv (po oceni neodvisnih ocenjevalcev)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^b
Sekundarni cilj za oceno učinkovitosti			
trajni tumorski in simptomatski odziv (po oceni neodvisnih ocenjevalcev)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
najboljši tumorski odziv (po oceni neodvisnih ocenjevalcev)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
najboljši tumorski odziv (po oceni raziskovalcev)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
čas do neuspeha zdravljenja	206 days	70 days	(0,17; 1,13) ^c
zvečanje koncentracije hemoglobina na > 15 g/l (0,9 mmol/l) po 13 tednih pri populaciji s podatkom o koncentraciji hemoglobina	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
trajni popolni simptomatski odziv ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* najboljša podporna oskrba (BSC - Best Supportive Care)

^a 95% interval zaupanja razlike med razmerji

^b N/A = »navedba smiselno ni potrebna« v tej skupini ni bilo nobenega bolnika z odzivom, zato navedba 95% IZ ni smiselna

^c 95% % interval zaupanja razmerja tveganj

^d popolni simptomatski odziv je opredeljen kot 100-odstotno zmanjšanje od izhodiščne vrednosti skupne ocene vseh simptomov MCD, ki traja najmanj 18 tednov, preden pride do znakov neuspeha zdravljenja

Študija 2

Poleg podatkov iz študije 1 so na voljo tudi podatki o učinkovitosti pri bolnikih s Castlemanovo boleznijo (CD) iz študije faze I z eno samo študijsko skupino (študija 2). V tej študiji so s siltuksimabom zdravili 37 bolnikov s CD (o tega 35 bolnikov z MCD). Pri 16 bolnikih z MCD, ki so prejeli odmerek 11 mg/kg vsake 3 tedne, je bila po oceni neodvisnih ocenjevalcev pogostnost celokupnega odziva 43,8%, popolnega odziva pa 6,3%. Vsi tumorski odzivi so trajali več kot 18 tednov. 16 od 35 bolnikov z MCD je imelo hialino vaskularni histološki podtip bolezni. 31% teh bolnikov je (po oceni neodvisnih ocenjevalcev) imelo radiološki odziv in pri 88% je prišlo do kliničnega odgovora (kot je bil določen v načrtu raziskave).

Študija 3

V odprti, multicentrični, nerandomizirani študiji faze 2 so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravljenja s siltuksimabom pri 60 bolnikih z MCD, ki so bili predhodno vključeni v študijo 1 (41 bolnikov) ali študijo 2 (19 bolnikov). Mediana trajanja zdravljenja s siltuksimabom je bila 5,52 let (razpon: 0,8 do 10,8 let); več kot 50% bolnikov je prejelo siltuksimab ≥ 5 let. Po obdobju spremljanja, ki je trajalo mediano 6 let, je preživel vseh 60 bolnikov, pri 58 od 60 bolnikov pa je bila bolezen pod nadzorom.

Največji skupni odmerek v kliničnih študijah

D sedaj je bila največja količina siltuksimaba dana v kateri koli študiji 2.190 mg (11 mg/kg) na odmerek.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s siltuksimabom za vse podskupine pediatrične populacije s Castlemanovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po prvem odmerjanju siltuksimaba (z odmerki od 0,9 do 15 mg/kg) sta se krivulja časovnega poteka koncentracije (AUC) in najvišja koncentracija v serumu (C_{max}) povečevali v odvisnosti od velikosti odmerka, očistek pa je bil neodvisen od velikosti odmerka. Po enkratnem odmerku (11 mg/kg enkrat na 3 tedne, skladno s priporočenim režimom odmerjanja) je bil očistek $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/dan, razpolovni čas izločanja pa $16,3 \pm 4,2$ dneva. Po večkratnem odmerjanju priporočenega odmerka je bil očistek siltuksimaba časovno nespremenljiv, sistemsko kopičenje pa je bilo zmerno (razmerje kopičenja 1,7). V skladu z razpolovnim časom izločanja po prvem odmerku jekoncentracija v serumu dosegla stanje dinamičnega ravnovesja po šesti infuziji (pri odmerjanju vsake 3 tedne), pri čemer je bila povprečna najvišja koncentracija (\pm standardna deviacija) 332 ± 139 μ g/ml, najmanjša koncentracija pred naslednjim odmerjanjem pa 84 ± 66 μ g/ml.

Imunogenost

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja možnost za razvoj protiteles proti zdravilu (imunogenost). Imunogenost siltuksimaba so ocenjevali z encimsko imunsko metodo s povezovanjem antigenov (angl. antigen-bridging EIA - Enzyme immunoassay) in z imunsko metodo ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay), ki temelji na elektrokemiluminiscenci (ECL - Electro-chemiluminescence immunoassay).

V kliničnih študijah samostojnega in kombiniranega zdravljenja je bilo za testiranje na protitelesa proti siltuksimabu razpoložljivih 432 vzorcev bolnikov. Pri 189 bolnikih so testirali vsaj en vzorec z metodo (high medicinal product-tolerant) ECLIA. Celokupna pogostnost merljivih protiteles proti siltuksimabu je bila 0,9% (4/432) in 2,1% (4/189) pri bolnikih, pri katerih so testirali vsaj en vzorec z metodo ECLIA. Nadaljnje analize imunogenosti so izvedli pri vseh pozitivnih vzorcih 4 bolnikov z merljivimi protitelesi proti siltuksimabu. Noben od teh bolnikov ni imel nevtralizirajočih protiteles. Pri bolnikih s protitelesi proti siltuksimabu niso odkrili sprememb v varnosti ali učinkovitosti.

Posebne skupine bolnikov

Izvedli so populacijsko analizo farmakokinetičnih podatkov 378 bolnikov iz študij z različnimi pogoji zdravljenja (angl. cross-study analysis). Vsi bolniki so prejeli siltuksimab kot edino zdravilo v odmerkih od 0,9 do 15 mg/kg. V analizi so ocenjevali vpliv različnih sopsremenljivk na farmakokinetiko siltuksimaba.

Očistek siltuksimaba se je povečeval z večjo telesno maso, vendar prilagajanje odmerjanja ni potrebno, saj se zdravilo odmerja glede na telesno maso (mg/kg). Spol, starost in etnična pripadnost nimajo kliničnega učinka na očistek siltuksimaba. Vpliva prisotnosti protiteles proti siltuksimabu niso preučevali, saj je bilo število bolnikov s prisotnimi protitelesi proti siltuksimabu premajhno.

Starostniki

Za oceno vpliva demografskih lastnosti bolnikov so analizirali populacijsko farmakokinetiko siltuksimaba. Rezultati niso pokazali bistvene razlike v farmakokinetiki siltuksimaba pri bolnikih, starejših od 65 let v primerjavi z bolniki starimi 65 let ali manj.

Okvara ledvic

Formalnih študij vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko siltuksimaba niso izvedli. Pri bolnikih z izhodiščno izračunano vrednostjo očistka kreatinina 12 ml/min ali več, okvara ledvic ni bistveno vplivala na farmakokinetiko siltuksimaba. Podatki vključujejo tudi podatke štirih bolnikov s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina 12 do 30ml/min).

Okvara jeter

Formalnih študij vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko siltuksimaba niso izvedli. Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo alanin-aminotransferaze do 3,7-kratnika zgornje meje normalnih vrednosti, izhodiščno koncentracijo albuminov od 15 do 58 g/l in izhodiščno koncentracijo bilirubina od 17 do 428 mg/l, okvara jeter ni bistveno vplivala na farmakokinetiko siltuksimaba.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost siltuksimaba pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri večkratnem odmerjanju siltuksimaba, pri mladih opicah *cinomolgus* pri odmerkih 9,2 in 46 mg/kg/teden (do 22-krat večja izpostavljenost, kot pri bolnikih, ki prejema 11 mg/kg vsake 3 tedne) niso pokazale znakov toksičnosti. Po imunizaciji s hemocianinom polža *Megathura crenulata* (KLH - Keyhole Limpet Haemocyanin) so opazili rahlo zmanjšanje od celic-T odvisnega protitelesnega odziva in zmanjšanje velikosti germinalnih limfatičnih centrov v vranici. Ocenili so, da so te spremembe posledica farmakološkega odziva na zavoro IL-6 in niso pomembne s toksikološkega vidika.

Pri opicah *cinomolgus* siltuksimab (9,2 in 46 mg/kg/teden) ni deloval toksično na spolne organe. Pri miših, ki so jim subkutano dajali monoklonsko protitelo proti mišjemu IL-6, niso opazili vpliva na plodnost niti pri samcih niti pri samicah.

V študiji embriofetane razvoja, v kateri so brejim opicam *cinomolgus* (od 20. do 118. dne brejosti) intravensko injicirali siltuksimab v odmerkih 9,2 oziroma 46 mg/kg/teden, niso opazili toksičnih učinkov na mater ali na plod. Siltuksimab je prehajal preko placente tako, da je bila (na 140. dan brejosti) koncentracija siltuksimaba pri plodu podobna kot pri samicah. Histopatološki pregled limfatičnega tkiva ploda na 140. dan brejosti ni pokazal morfoloških nepravilnosti v razvoju imunskega sistema.

Pri glodalcih niso izvajali študij kancerogenosti siltuksimaba. Dokazi iz študij siltuksimaba in drugih zaviralcev IL-6 kažejo, da je kancerogeni potencial siltuksimaba majhen. Vendar pa obstoječi podatki kažejo tudi, da zaviranje IL-6 lahko zavre imunski odgovor, zmanjša imunski nadzor in obrambo proti prisotnim tumorjem. Zato povečane občutljivosti za nekatere tumorje ne moremo popolnoma izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
polisorbat 80
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Zaprta viala

3 leta

Po pripravi in redčenju

Dokazano je, da je raztopina pri sobni temperaturi kemijsko in fizikalno stabilna do 8 ur (glejte poglavje 6.6).

Iz mikrobiološkega vidika je pripravljeno zdravilo treba porabiti takoj, razen če je bilo zdravilo odprto/pripravljeno in razredčeno v aseptičnih pogojih.

Če zdravilo ne bo porabljeno takoj po pripravi in redčenju, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
8 ml viala iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in neprodušno aluminijasto zaporo s snemno zaporko, ki vsebuje 100 mg siltuksimaba. Velikost pakiranja z 1 vialo.

SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
30 ml viala iz stekla tipa 1 z elastomernim zamaškom in neprodušno aluminijasto zaporo s snemno zaporko, ki vsebuje 400 mg siltuksimaba. Velikost pakiranja z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

- Uporabljajte aseptično tehniko priprave.
- Izračunajte potrebni odmerek, volumen rekonstituirane raztopine zdravila SYLVANT, in število vial. Za pripravo priporočamo iglo 21G dolžine 38 mm. Infuzijska vrečka (250 ml) mora vsebovati 5% raztopino glukoze, narejena pa mora biti iz polivinil klorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ali polietilena (PE). Uporablja se lahko tudi PE plastenke.
- Viale z zdravilom SYLVANT pustite pri sobni temperaturi (15°C-20°C) približno 30 minut, da se segrejejo. Med pripravljanjem naj ima zdravilo SYLVANT sobno temperaturo.

Eno100 ml vialo je treba rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije za enkratno uporabo, da nastane raztopina z 20 mg/ml.

Eno400 ml vialo je treba rekonstituirati z 20 ml vode za injekcije za enkratno uporabo, da nastane raztopina z 20 mg/ml.

- Vialo z rekonstituirano raztopino nežno zavrtite (PRI TEM VIALE NE SMETE STRESATI, SUKATI ALI UPORABLJATI VORTEX MEŠALNIKOV), da se bo prašek lažje raztopil. Vsebine ne odstranjajte iz vial, dokler se vsi trdni delci povsem ne raztopijo. Prašek se mora raztopiti v manj kot 60 minutah. Pred pripravljanjem odmerka preglejte vialo, da ne vsebujejo trdnih delcev in njihova vsebina ni obarvana. Če vsebina ni prozorna ali je obarvana in/ali če vsebuje tujke, je ne smete uporabiti.
- Celotni volumen rekonstituirane raztopine razredčite do volumna 250 ml s sterilno 5-odstotno raztopino glukoze, in sicer tako, da najprej iz 250 ml vrečke s 5% raztopino glukoze potegnete enak volumen, kot ga ima rekonstituirana raztopina zdravila SYLVANT. Celotni volumen raztopine zdravila SYLVANT počasi dodajate v 250 ml infuzijsko vrečko. Nežno premešajte.
- Rekonstituirana raztopina lahko čaka največ 2 uri, preden jo dodate v infuzijsko vrečko. Infundiranje je treba zaključiti v roku 6 ur od dodajanja rekonstituirane raztopine v infuzijsko vrečko. Infundiranje razredčene raztopine naj traja 1 uro, uporabiti pa morate infuzijski sistem iz PVC, poliuretana (PU) ali PE, z 0,2-mikronskim polietersulfonskim (PES) linijskim filtrom. Zdravilo SYLVANT ne vsebuje konservansov, zato neporabljene infuzijske raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo.
- Fizikalno-biokemijskih študij kompatibilnosti za oceno odmerjanja zdravila SYLVANT skupaj z drugimi zdravili niso izvedli. Z istim infuzijskim sistemom ne smete sočasno infundirati zdravila SYLVANT in drugih zdravil.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
EU/1/14/928/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 22. 05. 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 2. aprila 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvanija
19355
Združene države Amerike

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Izvesti register z namenom zbiranja podatkov o bolnikih s Castelmannovo boleznijo, primernih za zdravljenje z zdravilom z zdravilom Sylvant ali se zdravijo z zdravilom Sylvant. Register mora trajati dokler ni vključenih 100 bolnikov ali 5 let – kar je dlje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora vsakih 12 mesecev (skladno z datumom predložitve Redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR)) CHMP predložiti podatke (v obliki preglednic), vključno s podatki o bolnikih, ki so primerni za zdravljenje z zdravilom Sylvant.	Načrt registra: 31/12/2014 Prva predložitev podatkov: 30/11/2015 (skladno s časom predložitve PSUR)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
siltuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg siltuksimaba. Po rekonstituciji razopina vsebuje 20 mg siltuksimaba/ml.
Ena viala vsebuje 400 mg siltuksimaba. Po rekonstituciji razopina vsebuje 20 mg siltuksimaba/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 80, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko infundiranje po rekonstituciji in redčenju.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat
SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat
siltuksimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SYLVANT 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

siltuksimab

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

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo SYLVANT in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT vsebuje učinkovino siltuksimab.

Siltuksimab je monoklonsko protitelo (posebna beljakovina), ki se v telesu selektivno veže na antigen (tarčna beljakovina) imenovan interlevkin-6 (IL-6).

Za kaj uporabljamo zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT uporabljamo za zdravljenje multicentrične Castlemanove bolezni pri odraslih bolnikih, ki niso okuženi z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (virusom HIV) ali s humanim herpesvirusom-8 (virusom HHV-8).

Multicentrična Castlemanova bolezen povzroči, da se v bezgavkah po telesu razvijejo benigni tumorji (nerakaste tvorbe). Simptomi te bolezni so lahko utrujenost, nočno znojenje, občutek mravljinčenja in izguba apetita.

Kako zdravilo SYLVANT deluje

Pri bolnikih z multicentrično Castlemanovo boleznijo v telesu nastaja preveč IL-6, kar naj bi prispevalo k nenormalni rasti določenih celicah v bezgavkah. Siltuksimab se veže na IL-6, onemogoči njegovo delovanje in ustavi nenormalno rast celic. To pomaga zmanjšati velikost prizadetih bezgavk in vam pomaga pri opravljanju vsakodnevnih opravil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo SYLVANT

Zdravila SYLVANT ne smete prejemati, če:

imate hudo alergijo na siltuksimab ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila SYLVANT, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate trenutno kakšno okužbo – zdravilo SYLVANT lahko zmanjša vaše zaznavanje, da ste okuženi, oziroma obrambno sposobnost v primeru okužbe in lahko pride do poslabšanja okužbe
- če se ravno nameravate cepiti ali če boste cepivo morda potrebovali v bližnji prihodnosti – med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT namreč ne smete prejeti nekaterih cepiv.
- če imate zvečano koncentracijo maščob v krvi (hipertrigliceridemijo) – zdravilo SYLVANT lahko zveča te koncentracije. Zdravnik vam za to lahko predpiše zdravila.
- če imate bolezen, kot je rana na želodcu ali vnetje sigmoidnega dela debelega črevesja (divertikulitis), ki lahko poveča nevarnost za nastanek raztrganine želodca ali črevesja (gastrointestinalna perforacija). Znaki pojava raztrganine so poslabšanje želodčnih bolečin, siljenje na bruhanje (navzea), spremembe odvajanja blata in zvišana telesna temperatura. Če se pojavi kateri koli od navedenih znakov, takoj obvestite zdravnika.
- če imate bolezen jeter ali spremembe v krvnih testih jetrne funkcije. Zdravnik bo spremljal vaše stanje in jetrno funkcijo.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (tudi če o tem niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo SYLVANT.

Alergijske reakcije

Če se med ali po infundiranju pojavi huda alergijska reakcija, to takoj povejte zdravniku. Znaki so zasoplost (težko dihanje), tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, huda vrtoglavica ali omotica, otekle ustnice ali kožni izpuščaj.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT ste lahko bolj nagnjeni k okužbam.

Okužbe so lahko resne, kot na primer pljučnica ali zastrupitev krvi (kar imenujemo tudi sepsa).

Če v času zdravljenja z zdravilom SYLVANT opazite kakršnekoli znake okužbe, takoj obvestite zdravnika. Ti znaki so lahko: kašelj, gripi podobni simptomi, slabo počutje, pordela ali vroča koža, zvišana telesna temperatura. Zdravnik bo morda takoj prekinil zdravljenje z zdravilom SYLVANT.

Otroci in mladostniki

Ni znano ali je uporaba zdravila SYLVANT v tej populaciji varna in učinkovita, zato se zdravilo SYLVANT pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo SYLVANT

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika ali farmacevta obvestite če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- teofilin za zdravljenje astme
- varfarin, zdravilo za redčenje krvi
- ciklosporin, ki ga uporabljamo med presaditvijo organa in po njej
- peroralni kontraceptivi za preprečevanje zanositve

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali o tem niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete zdravilo SYLVANT.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

- Uporaba zdravila SYLVANT v nosečnosti ni priporočljiva. Ni znano, ali zdravilo SYLVANT lahko škoduje otroku, nosečnici oziroma doječi materi.
- Med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT in še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smete zanositi. V tem času morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo.
- Če ste noseči in je potrebno zdravljenje multicentrične Castelmanove bolezni, vam v nekaterih primerih zdravnik lahko svetuje, da prednosti zdravljenja z zdravilom SYLVANT odtehtajo

tveganja za vašega nerojenega otroka, kar vključuje povečano tveganje za okužbo in tveganja uporabe določenih cepiv pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravilu SYLVANT.

- Ni znano ali zdravilo SYLVANT prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morata odločiti, ali boste nadaljevali s prejetjem zdravila SYLVANT ali dojili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo SYLVANT vplivalo na vašo sposobnost vožnje motornih vozil ali kolesa in uporabe naprav ali strojev.

3. Kako boste prejeli zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT lahko prejmete samo v bolnišnici ali ambulanti, dajala vam ga bosta zdravnik ali medicinska sestra.

- Priporočeni odmerek je 11 miligramov na kilogram telesne mase enkrat na 3 tedne.
- Zdravilo SYLVANT boste prejeli v obliki intravenske infuzije (skozi cevko v veno, običajno na roki).
- Infuzijo boste prejeli počasi, trajala bo 1 uro.
- Med infundiranjem zdravila SYLVANT vas bodo opazovali zaradi morebitnih neželenih učinkov.
- Zdravljenje bo trajalo dokler se bosta z zdravnikom strinjala, da vam koristi.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila SYLVANT, kot bi smeli

Zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni veliko verjetnosti, da bi ga prejeli preveč. Če menite, da ste prejeli preveč zdravila SYLVANT, takoj opozorite zdravnika ali medicinsko sestro. Ni znano, do kakšnih neželenih učinkov bi lahko prišlo zaradi prejema prevelike količine zdravila SYLVANT.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo SYLVANT

Z uporabo zdravila SYLVANT ne smete prenehati, ne da bi se o tem prej pogovorili z zdravnikom.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila lahko se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Če opazite naslednje neželene učinke, takoj obvestite zdravnika. Morda bo moral prekiniti zdravljenje:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- huda alergijska reakcija – znaki so lahko oteženo dihanje, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, huda vrtooglavica ali omotica, otekanje ustnic ali kožni izpuščaji.

Drugi neželeni učinki so lahko:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija)
- zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenija)
- srbenje

- izpuščaj, srbeč kožni izpuščaj (ekcem)
- zvečana koncentracija maščob v krvi (hipertrigliceridemija)
- visoke koncentracije sečne kisline v krvi, ki lahko povzročijo putiko
- nenormalne vrednosti testov za oceno delovanja ledvic
- otekanje rok, nog, vratu ali obraza
- zvišan krvni tlak
- okužbe dihal – nosu, sinusov, žrela ali grla
- okužba sečil
- prehlad
- vneto grlo
- bolečine ali nelagodje v trebuhu, zaprtje, driska, zgaga, razjede v ustih, siljenje na bruhanje, bruhanje
- omotičnost
- glavobol
- bolečina v sklepih, rokah ali nogah
- zvečanje telesne mase

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvečana koncentracija holesterola v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SYLVANT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte, če je raztopina motna ali v njej plavajo tuji delci in/ali če se je po rekonstituciji raztopina obarvala.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SYLVANT

- Učinkovina je siltuksimab. Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 100 mg siltuksimaba. Po rekonstituciji vsebuje raztopina 20 mg siltuksimaba na mililiter.
- Druge sestavine (pomožne snovi) zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 in saharoza.

Izgled zdravila SYLVANT in vsebina pakiranja

- Zdravilo SYLVANT je na voljo v stekleni viali, ki vsebuje bel prašek za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).
- Zdravilo SYLVANT je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

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

Navodilo je namenjeno samo zdravstvenim delavcem:

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

1. Uporablajte aseptično tehniko priprave.
2. Izračunajte potrebni odmerek, volumen rekonstituirane raztopine zdravila SYLVANT, in število vial. Za pripravo priporočamo iglo 21G dolžine 38 mm. Infuzijska vrečka (250 ml) mora vsebovati 5% raztopino glukoze, narejena pa mora biti iz polivinil klorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ali polietilena (PE). Uporablja se lahko tudi PE plastenke.
3. Viale z zdravilom SYLVANT pustite pri sobni temperaturi (15°C-20°C) približno 30 minut, da se segrejejo. Med pripravljanjem naj ima zdravilo SYLVANT sobno temperaturo. Eno vialo je treba rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije za enkratno uporabo, da nastane raztopina z 20 mg/ml.
4. Vialo z rekonstituirano raztopino nežno zavrtite (PRI TEM VIALE NE SMETE STRESATI, SUKATI ALI UPORABLJATI VORTEX MEŠALNIKOV), da se bo prašek lažje raztopil. Vsebine ne odstranjujte iz vial, dokler se vsi trdni delci povsem ne raztopijo. Prašek se mora raztopiti v manj kot 60 minutah. Pred pripravljanjem odmerka preglejte vialo, da ne vsebujejo trdnih delcev in njihova vsebina ni obarvana. Če vsebina ni prozorna ali je obarvana in/ali če vsebuje tujke, je ne smete uporabiti.
5. Celotni volumen rekonstituirane raztopine razredčite do volumna 250 ml s sterilno 5-odstotno raztopino glukoze, in sicer tako, da najprej iz 250 ml vrečke s 5% raztopino glukoze potegnete enak volumen, kot ga ima rekonstituirana raztopina zdravila SYLVANT. Celotni volumen raztopine zdravila SYLVANT počasi dodajate v 250 ml infuzijsko vrečko. Nežno premešajte.
6. Rekonstituirana raztopina lahko čaka največ 2 uri, preden jo dodate v infuzijsko vrečko. Infundiranje je treba zaključiti v roku 6 ur od dodajanja rekonstituirane raztopine v infuzijsko vrečko. Infundiranje razredčene raztopine naj traja 1 uro, uporabiti pa morate infuzijski sistem iz PVC, poliuretana (PU) ali PE, z 0,2-mikronskim polietersulfonskim (PES) linijskim filtrom. Zdravilo SYLVANT ne vsebuje konservansov, zato neporabljene infuzijske raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo.
7. Fizikalno-biokemijskih študij kompatibilnosti za oceno odmerjanja zdravila SYLVANT skupaj z drugimi zdravili niso izvedli. Z istim infuzijskim sistemom ne smete sočasno infundirati zdravila SYLVANT in drugih zdravil.
8. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Za zagotavljanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila.

Navodilo za uporabo

SYLVANT 400 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

siltuksimab

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

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo SYLVANT in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT vsebuje učinkovino siltuksimab.

Siltuksimab je monoklonsko protitelo (posebna beljakovina), ki se v telesu selektivno veže na antigen (tarčna beljakovina) imenovan interlevkin-6 (IL-6).

Za kaj uporabljamo zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT uporabljamo za zdravljenje multicentrične Castlemanove bolezni pri odraslih bolnikih, ki niso okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti (virusom HIV) ali s humanim herpesvirusom-8 (virusom HHV-8).

Multicentrična Castlemanova bolezen povzroči, da se v bezgavkah po telesu razvijejo benigni tumorji (nerakaste tvorbe). Simptomi te bolezni so lahko utrujenost, nočno znojenje, občutek mravljinčenja in izguba apetita.

Kako zdravilo SYLVANT deluje

Pri bolnikih z multicentrično Castlemanovo boleznijo v telesu nastaja preveč IL-6, kar naj bi prispevalo k nenormalni rasti določenih celicah v bezgavkah. Siltuksimab se veže na IL-6, onemogoči njegovo delovanje in ustavi nenormalno rast celic. To pomaga zmanjšati velikost prizadetih bezgavk in vam pomaga pri opravljanju vsakodnevnih opravil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo SYLVANT

Zdravila SYLVANT ne smete prejemati, če:

imate hudo alergijo na siltuksimab ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila SYLVANT, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate trenutno kakšno okužbo – zdravilo SYLVANT lahko zmanjša vaše zaznavanje, da ste okuženi, oziroma obrambno sposobnost v primeru okužbe in lahko pride do poslabšanja okužbe
- če se ravno nameravate cepiti ali če boste cepivo morda potrebovali v bližnji prihodnosti – med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT namreč ne smete prejeti nekaterih cepiv.
- če imate zvečano koncentracijo maščob v krvi (hipertrigliceridemijo) – zdravilo SYLVANT lahko zveča te koncentracije. Zdravnik vam za to lahko predpiše zdravila.
- če imate bolezen, kot je rana na želodcu ali vnetje sigmoidnega dela debelega črevesja (divertikulitis), ki lahko poveča nevarnost za nastanek raztrganine želodca ali črevesja (gastrointestinalna perforacija). Znaki pojava raztrganine so poslabšanje želodčnih bolečin, siljenje na bruhanje (navzea), spremembe odvajanja blata in zvišana telesna temperatura. Če se pojavi kateri koli od navedenih znakov, takoj obvestite zdravnika.
- če imate bolezen jeter ali spremembe v krvnih testih jetrne funkcije. Zdravnik bo spremljal vaše stanje in jetrno funkcijo.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (tudi če o tem niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo SYLVANT.

Alergijske reakcije

Če se med ali po infundiranju pojavi huda alergijska reakcija, to takoj povejte zdravniku. Znaki so zasoplost (težko dihanje), tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, huda vrtoglavica ali omotica, otekle ustnice ali kožni izpuščaji.

Okužbe

Med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT ste lahko bolj nagnjeni k okužbam.

Okužbe so lahko resne, kot na primer pljučnica ali zastrupitev krvi (kar imenujemo tudi sepsa).

Če v času zdravljenja z zdravilom SYLVANT opazite kakršnekoli znake okužbe, takoj obvestite zdravnika. Ti znaki so lahko: kašelj, gripi podobni simptomi, slabo počutje, pordela ali vroča koža, zvišana telesna temperatura. Zdravnik bo morda takoj prekinil zdravljenje z zdravilom SYLVANT.

Otroci in mladostniki

Ni znano ali je uporaba zdravila SYLVANT v tej populaciji varna in učinkovita, zato se zdravilo SYLVANT pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo SYLVANT

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika ali farmacevta obvestite če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- teofilin za zdravljenje astme
- varfarin, zdravilo za redčenje krvi
- ciklosporin, ki ga uporabljamo med presaditvijo organa in po njej
- peroralni kontraceptivi za preprečevanje zanositve.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali o tem niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete zdravilo SYLVANT.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

- Uporaba zdravila SYLVANT v nosečnosti ni priporočljiva. Ni znano, ali zdravilo SYLVANT lahko škoduje otroku, nosečnici oziroma doječi materi.
- Med zdravljenjem z zdravilom SYLVANT in še 3 mesece po zaključku zdravljenja ne smete zanositi. V tem času morate uporabljati zanesljivo kontracepcijsko metodo.
- Če ste noseči in je potrebno zdravljenje multicentrične Castelmanove bolezni, vam v nekaterih primerih zdravnik lahko svetuje, da prednosti zdravljenja z zdravilom SYLVANT odtehtajo

tveganja za vašega nerojenega otroka, kar vključuje povečano tveganje za okužbo in tveganja uporabe določenih cepiv pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene zdravilu SYLVANT.

- Ni znano ali zdravilo SYLVANT prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se morata odločiti, ali boste nadaljevali s prejetjem zdravila SYLVANT ali dojili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo SYLVANT vplivalo na vašo sposobnost vožnje motornih vozil ali kolesa in uporabe naprav ali strojev.

3. Kako boste prejeli zdravilo SYLVANT

Zdravilo SYLVANT lahko prejmete samo v bolnišnici ali ambulanti, dajala vam ga bosta zdravnik ali medicinska sestra.

- Priporočeni odmerek je 11 miligramov na kilogram telesne mase enkrat na 3 tedne.
- Zdravilo SYLVANT boste prejeli v obliki intravenske infuzije (skozi cevko v veno, običajno na roki).
- Infuzijo boste prejeli počasi, trajala bo 1 uro.
- Med infundiranjem zdravila SYLVANT vas bodo opazovali zaradi morebitnih neželenih učinkov.
- Zdravljenje bo trajalo dokler se bosta z zdravnikom strinjala, da vam koristi.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila SYLVANT, kot bi smeli

Zdravilo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra, zato ni veliko verjetnosti, da bi ga prejeli preveč. Če menite, da ste prejeli preveč zdravila SYLVANT, takoj opozorite zdravnika ali medicinsko sestro. Ni znano, do kakšnih neželenih učinkov bi lahko prišlo zaradi prejema prevelike količine zdravila SYLVANT.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo SYLVANT

Z uporabo zdravila SYLVANT ne smete prenehati, ne da bi se o tem prej pogovorili z zdravnikom.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Če opazite naslednje neželene učinke, takoj obvestite zdravnika. Morda bo moral prekiniti zdravljenje:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- huda alergijska reakcija – znaki so lahko oteženo dihanje, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, huda vrtoglavica ali omotica, otekanje ustnic ali kožni izpuščaji.

Drugi neželeni učinki so lahko:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila belih krvnih celic (nevtropenija)
- zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenija)
- srbenje
- izpuščaji, srbeč kožni izpuščaji (ekcem)

- zvečana koncentracija maščob v krvi (hipertrigliceridemija)
- visoke koncentracije sečne kisline v krvi, ki lahko povzročijo putiko
- nenormalne vrednosti testov za oceno delovanja ledvic
- otekanje rok, nog, vratu ali obraza
- zvišan krvni tlak
- okužbe dihal – nosu, sinusov, žrela ali grla
- okužba sečil
- prehlad
- vneto grlo
- bolečine ali nelagodje v trebuhu, zaprtje, driska, zgaga, razjede v ustih, siljenje na bruhanje, bruhanje
- omotičnost
- glavobol
- bolečina v sklepih, rokah ali nogah
- zvečanje telesne mase

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zvečana koncentracija holesterola v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SYLVANT

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte, če je raztopina motna ali v njej plavajo tuji delci in/ali če se je po rekonstituciji raztopina obarvala.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SYLVANT

- Učinkovina je siltuksimab. Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 400 mg siltuksimaba. Po rekonstituciji vsebuje raztopina 20 mg siltuksimaba na mililiter.
- Druge sestavine (pomožne snovi) zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80 in saharoza.

Izgled zdravila SYLVANT in vsebina pakiranja

- Zdravilo SYLVANT je na voljo v stekleni viali, ki vsebuje bel prašek za pripravo koncentrata za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat).
- Zdravilo SYLVANT je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.

Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nizozemska

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

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

Navodilo je namenjeno samo zdravstvenim delavcem:

Zdravilo je samo za enkratno uporabo.

1. Uporabljajte aseptično tehniko priprave.
2. Izračunajte potrebni odmerek, volumen rekonstituirane raztopine zdravila SYLVANT, in število vial. Za pripravo priporočamo iglo 21G dolžine 38 mm. Infuzijska vrečka (250 ml) mora vsebovati 5% raztopino glukoze, narejena pa mora biti iz polivinil klorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ali polietilena (PE). Uporablja se lahko tudi PE platenke.
3. Viale z zdravilom SYLVANT pustite pri sobni temperaturi (15°C-20°C) približno 30 minut, da se segrejejo. Med pripravljanjem naj ima zdravilo SYLVANT sobno temperaturo. Eno vialo je treba rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije za enkratno uporabo, da nastane raztopina z 20 mg/ml.
4. Vialo z rekonstituirano raztopino nežno zavrtite (PRI TEM VIALE NE SMETE STRESATI, SUKATI ALI UPORABLJATI VORTEX MEŠALNIKOV), da se bo prašek lažje raztopil. Vsebine ne odstranjujte iz vial, dokler se vsi trdni delci povsem ne raztopijo. Prašek se mora raztopiti v manj kot 60 minutah. Pred pripravljanjem odmerka preglejte vialo, da ne vsebujejo trdnih delcev in njihova vsebina ni obarvana. Če vsebina ni prozorna ali je obarvana in/ali če vsebuje tujke, je ne smete uporabiti.
5. Celotni volumen rekonstituirane raztopine razredčite do volumna 250 ml s sterilno 5-odstotno raztopino glukoze, in sicer tako, da najprej iz 250 ml vrečke s 5% raztopino glukoze potegnete enak volumen, kot ga ima rekonstituirana raztopina zdravila SYLVANT. Celotni volumen raztopine zdravila SYLVANT počasi dodajate v 250 ml infuzijsko vrečko. Nežno premešajte.
6. Rekonstituirana raztopina lahko čaka največ 2 uri, preden jo dodate v infuzijsko vrečko. Infundiranje je treba zaključiti v roku 6 ur od dodajanja rekonstituirane raztopine v infuzijsko vrečko. Infundiranje razredčene raztopine naj traja 1 uro, uporabiti pa morate infuzijski sistem iz PVC, poliuretana (PU) ali PE, z 0,2-mikronskim polietersulfonskim (PES) linijskim filtrom. Zdravilo SYLVANT ne vsebuje konzervansov, zato neporabljene infuzijske raztopine ne shranjujte za ponovno uporabo.
7. Fizikalno-biokemijskih študij kompatibilnosti za oceno odmerjanja zdravila SYLVANT skupaj z drugimi zdravili niso izvedli. Z istim infuzijskim sistemom ne smete sočasno infundirati zdravila SYLVANT in drugih zdravil.
8. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Sledljivost

Za zagotavljanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila.