

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg siltuksimab praška za koncentrat za otopinu za infuziju. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.

SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica za jednokratnu primjenu sadrži 400 mg siltuksimab praška za koncentrat za otopinu za infuziju. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.

Siltuksimab je kimerično (ljudsko-mišje) imunoglobulin G1 κ (IgG1 κ) monoklonsko protutijelo proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica od 100 mg sadrži 0,8 mg polisorbata 80.

Jedna bočica od 400 mg sadrži 3,2 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Proizvod je bijeli prašak osušen smrzavanjem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SYLVANT je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s multicentričnom Castlemanovom bolešću (MCD, engl. *multicentric Castleman's disease*), koji su negativni na virus humane imunodeficiencije (HIV) i na humani herpes virus-8 (HHV-8).

4.2 Doziranje i način primjene

Ovaj lijek mora primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik, te se mora primijeniti uz prikladan medicinski nadzor.

Doziranje

Preporučena doza siltuksimaba je 11 mg/kg primijenjena tijekom 1 sata kao intravenska infuzija koja se primjenjuje svaka 3 tjedna do neuspjeha liječenja.

Kriteriji za liječenje

Laboratorijska hematološka ispitivanja moraju se provesti prije svake doze liječenja lijekom SYLVANT tijekom prvih 12 mjeseci, a nakon toga svaki treći 3 ciklus doziranja. Prije primjenjivanja infuzije, liječnik koji propisuje lijek mora uzeti u obzir odgodu liječenja, ukoliko se ne dostignu kriteriji za liječenje navedeni u Tablici 1. Redukcija doze se ne preporučuje.

Tablica 1: Kriteriji za liječenje

Laboratorijski parametar	Zahtjevi prije prve primjene lijeka SYLVANT	Kriteriji za ponovljeno liječenje
Apsolutni broj neutrofila	$\geq 1,0 \times 10^9/L$	$\geq 1,0 \times 10^9/L$
Broj trombocita	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hemoglobin ^a	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$

^a SYLVANT može povisiti razinu hemoglobina u bolesnika s MCD

Liječenje lijekom SYLVANT mora se uskratiti ako bolesnik ima tešku infekciju ili bilo koju tešku nehematološku toksičnost i može se ponovno započeti u istoj dozi nakon oporavka.

Ukoliko bolesnik razvije tešku reakciju povezanu s infuzijom, anafilaksiju, tešku alergijsku reakciju ili sindrom otpuštanja citokina koji je povezan s infuzijom, mora se prekinuti daljnja primjena lijeka SYLVANT. Ukoliko dođe do odgode primjene više od 2 doze zbog toksičnosti povezane s liječenjem tijekom prvih 48 tjedana, mora se razmotriti prekid primjene lijeka.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene veće razlike u farmakokinetici (PK) ili sigurnosnom profilu povezane s dobi. Nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja u kojima se istraživala farmakokinetika siltuksimaba u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost siltuksimaba u djece u dobi od 17 godina i mlađih nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Siltuksimab se mora primijeniti intravenskom infuzijom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Istovremene aktivne ozbiljne infekcije

Infekcije, uključujući lokalizirane infekcije, moraju se liječiti prije primjene lijeka SYLVANT.

Ozbiljne infekcije, uključujući pneumoniju i sepsu, bile su uočene tijekom kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8).

U kliničkom ispitivanju, hipoglobulinemija je opažena u 4 do 11,3% bolesnika.

Smanjenja razina ukupnih IgG, IgA ili IgM ispod normalnih, opažena su u rasponu od 4 do 11% bolesnika u MCD ispitivanju (Ispitivanje 1).

U svim kliničkim ispitivanjima s lijekom SYLVANT isključeni su bolesnici s klinički značajnim infekcijama, uključujući one za koje je poznato da su pozitivni na površinski antigen hepatitisa B. Dva slučaja reaktiviranog hepatitisa B bila su prijavljena kada je SYLVANT bio primijenjen istodobno s visokom dozom deksametazona i borteomiba, melfalana i prednizona u bolesnika s multiplim mijelomom.

SYLVANT može prikriti znakove i simptome akutne upale uključujući supresiju vrućice i reaktanata akutne faze, poput C-reaktivnog proteina (CRP). Stoga, liječnici koji su propisali lijek moraju pažljivo pratiti bolesnike koji primaju liječenje kako bi uočili ozbiljne infekcije.

Cijepljenja

Živa oslabljena cjepiva ne smiju se primjenjivati istovremeno ili unutar 4 tjedna prije početka liječenja lijekom SYLVANT, jer klinička sigurnost nije ustanovljena.

Parametri lipida

Povišenja triglicerida i kolesterola (lipidnih parametara) opažena su u bolesnika koji su liječeni lijekom SYLVANT (vidjeti dio 4.8). Bolesnike se mora zbrinuti prema trenutnim kliničkim smjernicama za zbrinjavanje hiperlipidemije.

Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost

Blage do umjerene reakcije na infuziju tijekom intravenske infuzije lijeka SYLVANT mogu se poboljšati nakon usporavanja ili prekida infuzije. Po završetku reakcije, mogu se uzeti u obzir ponovno započinjanje infuzije pri sporijoj brzini infuzije i terapijska primjena antihistaminika, acetaminofena i kortikosteroida. Za bolesnike koji ne podnose infuziju nakon tih postupaka, primjenu lijeka SYLVANT mora se prekinuti. Liječenje se mora prekinuti u bolesnika koji tijekom ili nakon infuzije imaju teške reakcije preosjetljivosti povezane s infuzijom (npr. anafilaksija). Zbrinjavanje teških reakcija povezanih s infuzijom mora biti određeno znakovima i simptomima reakcije. U slučaju nastupa anafilaksije za liječenje moraju biti dostupni odgovarajuće osoblje i prikladni lijekovi (vidjeti dio 4.8).

Malignosti

Imunomodulatori mogu povećati rizik za zloćudne bolesti. Na temelju ograničenog iskustva sa siltuksimabom, sadašnji podaci ne ukazuju na povišen rizik za zloćudne bolesti.

Gastrointestinalna perforacija

Gastrointestinalna (GI) perforacija bila je prijavljena u kliničkim ispitivanjima sa siltuksimabom, iako ne i u MCD ispitivanjima. U bolesnika koji mogu imati povišen rizik GI perforacije potrebna je primjena s oprezom. Potrebna je brza procjena bolesnika koji pokazuju simptome koji mogu biti povezani ili ukazuju na GI perforaciju.

Oštećenje jetre

Nakon liječenja lijekom SYLVANT, u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su prolazni ili povremeni blagi do umjereni porast razina jetrenih transaminaza ili drugih testova jetrene funkcije, poput bilirubina. Potrebno je pratiti bolesnike s poznatim oštećenjem jetre koji se liječe lijekom SYLVANT, isto kao i bolesnike s povišenim razinama transaminaza ili bilirubina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg i 3,2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 400 mg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Iz nekliničkih ispitivanja poznato je da interleukin-6 (IL-6) snižava aktivnost citokroma P450 (CYP450). Vezanje bioaktivnog IL-6 sa siltuksimabom može dovesti do povećanog metabolizma supstrata CYP450, jer će se aktivnost enzima CYP450 normalizirati. Stoga, primjena siltuksimaba sa supstratima CYP450 koji imaju uski terapijski indeks ima potencijal promjene terapijskih učinaka i toksičnosti tih lijekova zbog promjene CYP450 puteva. Nakon početka ili prestanka primjene siltuksimaba u bolesnika koji se istodobno liječe lijekovima koji su supstrati CYP450 i imaju uzak terapijski indeks, preporučeno je praćenje učinka (npr. varfarin) ili koncentracije lijeka (npr. ciklosporin ili teofilin). Dozu lijeka koji se istodobno primjenjuje mora se po potrebi prilagođavati. Učinak siltuksimaba na aktivnost CYP450 enzima može potrajati nekoliko tjedana nakon prestanka liječenja. Liječnici koji propisuju lijek također bi trebali biti oprezni kada se siltuksimab primjenjuje istovremeno s lijekovima supstratima CYP3A4 čije smanjenje učinkovitosti ne bi bilo poželjno (npr. oralni kontraceptivi).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ovoj populaciji.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja, i do 3 mjeseca nakon liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni siltuksimaba u trudnica. Ispitivanja na životinjama sa siltuksimabom nisu pokazala nuspojave vezane za trudnoću ili embriofetalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Siltuksimab se ne preporučuje tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Siltuksimab se smije primijeniti u trudnica samo ako dobrobit jasno prevladava rizik.

Kao i druga imunoglobulin G protutijela, siltuksimab prolazi kroz posteljicu, što je opaženo u ispitivanjima na majmunima. Posljedično, dojenčad žena koje su liječene siltuksimabom može imati povećan rizik za infekciju, te se savjetuje oprez pri primjeni živih cjepiva u te dojenčadi (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se siltuksimab u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja siltuksimabom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu procijenjeni učinci siltuksimaba na plodnost u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na učinak na plodnost tijekom liječenja siltuksimabom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Siltuksimab malo ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Infekcije (uključujući infekcije gornjeg dišnog sustava), pruritus, osip, artralgiya i proljev bile su najčešće nuspojave, pojavljujući se u > 20% bolesnika liječenih siltuksimabom u kliničkim ispitivanjima Castlemanove bolesti (CD, engl. *Castleman's disease*). Najozbiljnija nuspojava povezana s primjenom siltuksimaba bila je anafilaktička reakcija.

Podaci za sve bolesnike liječene siltuksimabom u monoterapiji (n = 370) čine ukupnu osnovu za sigurnosnu procjenu.

Tablica 2 prikazuje učestalosti identificiranih nuspojava na siltuksimab u 87 bolesnika s MCD (Ispitivanje 1, Ispitivanje 2 i Ispitivanje 3) pri preporučenom doziranju od 11 mg/kg svaka 3 tjedna (pojediniosti dostupne u dijelu 5.1).

Tablični popis nuspojava

U Tablici 2 navedene su nuspojave uočene u bolesnika s MCD koji su liječeni siltuksimabom pri preporučenom doziranju od 11 mg/kg svaka 3 tjedna. Unutar klase organskih sustava, nuspojave su navedene ispod naslova učestalosti uz korištenje sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika liječenih siltuksimabom u kliničkim ispitivanjima MCD^a

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava
Učestalost	
<i>Infekcije i infestacije</i>	
vrlo često	infekcija gornjeg dišnog sustava, infekcija mokraćnih puteva, nazofaringitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
vrlo često	neutropenija, trombocitopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
često	anafilaktička reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
vrlo često	hipertrigliceridemija, hiperuricemija
često	hiperkolesterolemija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	omaglica, glavobolja
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
vrlo često	orofaringealna bol
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
vrlo često	hipertenzija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	mučnina, abdominalna bol, povraćanje, konstipacija, proljev, gastroezofagealna refluksna bolest, ulceracije u ustima
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip, pruritus, ekcem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
vrlo često	artralgija, bol u udovima
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
vrlo često	oštećenje bubrega
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
vrlo često	lokalizirani edem
<i>Pretrage</i>	
vrlo često	povećana težina

^a Svi bolesnici s CD liječeni siltuksimabom pri preporučenoj dozi od 11 mg/kg svaka 3 tjedna [uključujući bolesnike koji su prešli u tu skupinu (N = 87)]

Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost

U kliničkim ispitivanjima, siltuksimab je bio povezan s reakcijama povezanim s infuzijom ili reakcijama preosjetljivosti u 5,1% (teška reakcija u 0,8%) bolesnika liječenih siltuksimabom u monoterapiji.

U dugotrajnom ispitivanju sa siltuksimabom u bolesnika s MCD pri preporučenom doziranju od 11 mg/kg svaka 3 tjedna, reakcije povezane s infuzijom ili reakcije preosjetljivosti pojavile su se s učestalošću od 6,3% (1,3% za teške reakcije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja u kliničkim ispitivanjima. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno nadzirati radi znakova ili simptoma nuspojava i odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC11.

Mehanizam djelovanja

Siltuksimab je ljudsko-mišje kimerično monoklonsko protutijelo koje s visokim afinitetom formira stabilne komplekse, s topivim, bioaktivnim oblicima ljudskog IL-6. Siltuksimab sprječava vezanje ljudskog IL-6 i na topive receptore IL-6 (IL-6R) i na IL-6R vezane na membranu, i tako inhibira nastajanje heksamernog signalnog kompleksa s gp130 na površini stanice. Interleukin-6 je pleiotropni, proupalni citokin kojeg proizvode različite vrste stanica, uključujući T-stanice, B-stanice, limfocite, monocite i fibroblaste, kao i maligne stanice. Pokazalo se da je IL-6 uključen u različite normalne fiziološke procese kao što je indukcija sekrecije imunoglobulina, inicijacija sinteze jetrenih proteina akutne faze i stimulacija proliferacije i diferencijacije hematopoetske prekursorske stanice. Prekomjerna proizvodnja IL-6, u kroničnim upalnim bolestima i u zloćudnim bolestima bila je povezana s anemijom i kaheksijom, te je postavljena hipoteza da ima glavnu ulogu u upravljanju proliferacijom plazma stanica i sistemskim manifestacijama u bolesnika s CD.

Farmakodinamički učinci

In vitro, siltuksimab je ovisno o dozi inhibirao rast murinske plazmocitomske stanične linije ovisne o IL-6, kao odgovor na ljudski IL-6. U kulturama ljudskih stanica hepatoma, proizvodnja serumskog amiloida A, proteina akutne faze stimuliranog IL-6 bila je inhibirana siltuksimabom ovisno o dozi. Slično, u kulturama ljudskih Burkittovih stanica B-limfoma, proizvodnja proteina imunoglobulina M kao odgovora na IL-6, bila je inhibirana siltuksimabom ovisno o dozi.

Biomarkeri

Dobro je ustanovljeno da IL-6 stimulira ekspresiju C-reaktivnog proteina (CRP) u akutnoj fazi. Mehanizam djelovanja siltuksimaba je neutralizacija IL-6 bioaktivnosti, koja se indirektno može mjeriti supresijom CRP-a. Liječenjem MCD-a siltuksimabom dolazi do brzog i trajnog pada koncentracija CRP-a u serumu. Mjerenje koncentracija IL-6 u serumu ili plazmi tijekom liječenja ne smije se koristiti kao farmakodinamički marker, jer kompleksi siltuksimab neutralizirajućeg protutijela i IL-6 interferiraju sa sadašnjim metodama kvantifikacije IL-6 koje se temelje na imunološkim metodama.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanje 1

Multinacionalno, randomizirano (2:1) dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2, bilo je provedeno radi procjene djelotvornosti i sigurnosti siltuksimaba (11 mg/kg svaka 3 tjedna) u usporedbi s placebo u kombinaciji s najboljom potpornom njegom u bolesnika s MCD. Liječenje je

nastavljeno do zatajenja liječenja (definirano kao progresija bolesti temeljena na povećanju simptoma, radiološkoj progresiji ili pogoršanju funkcionalnog stanja) ili neprihvatljive toksičnosti. Ukupno je randomizirano i liječeno 79 bolesnika sa simptomatskom MCD. Medijan dobi bio je 47 godina (raspon 20-74) u skupini liječenoj siltuksimabom i 48 godina (raspon 27-78) u skupini liječenoj placebo. U placebo skupinu bilo je uključeno više muških bolesnika (85% za placebo naspram 56% u skupini liječenoj siltuksimabom). Rezultat ECOG funkcionalnog stanja (0/1/2) na početku je bio 42%/45%/13% u skupini liječenoj siltuksimabom, odnosno 39%/62%/0% u placebo skupini. Na početku je 55% bolesnika u skupini liječenoj siltuksimabom i 65% bolesnika u placebo skupini, primilo prethodne sistemske terapije za MCD i 30% bolesnika u skupini liječenoj siltuksimabom, te 31% u placebo skupini koristilo je kortikosteroide. Histološki podtipovi bili su slični u obje skupine liječenja, s 33% hijalinsko vaskularnog podtipa, 23% plazmocitnog podtipa i 44% miješanog podtipa. Mjera primarnog ishoda ispitivanja bio je trajan tumorski odgovor i simptomatski odgovor, definirano kao tumorski odgovor procijenjen nezavisnom procjenom i potpuni oporavak ili stabilizacija prospektivno prikupljenih simptoma MCD, za najmanje 18 tjedna bez zatajenja liječenja.

U Ispitivanju 1 opažena je statistički značajna razlika u nezavisno procijenjenoj stopi trajnog tumorskog odgovora i stopi simptomatskog odgovora u skupini liječenoj siltuksimabom u usporedbi s placebo skupinom (34% naspram 0%; 95% CI: 11,1, 54,8; $p = 0,0012$). Ukupna stopa odgovora tumora bila je procijenjena temeljeno na modificiranim Chesonovim kriterijima, i nezavisnom procjenom, i procjenom ispitivača.

Ključni rezultati djelotvornosti iz Ispitivanja 1 sažeti su u Tablici 3.

Tablica 3: Mjere ishoda djelotvornosti u Ispitivanju 1

Mjere ishoda djelotvornosti	siltuksimab+ BSC*	Placebo+BSC	P-vrijednost ^a
Primarna mjera ishoda djelotvornosti			
Trajni tumorski odgovor i simptomatski odgovor (nezavisna procjena)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti			
Trajni tumorski odgovor i simptomatski odgovor (procjena ispitivača)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Najbolji tumorski odgovor (nezavisna procjena)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Najbolji tumorski odgovor (procjena ispitivača)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Vrijeme do zatajenja liječenja	Nije dostignuto	134 dana	0,0084; HR 0,418
Povišenje hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) u 13. tjednu/populacija koja se može procijeniti na odgovor hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Trajanje tumora i simptomatski odgovor (dani) - nezavisna procjena; medijan (minimum, maksimum)	340 (55, 676) ^b	N/P ^c	N/P
Trajni potpuni simptomatski odgovor ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Trajanje trajnog simptomatskog odgovora (dani) medijan (minimum, maksimum)	472 (169, 762) ^e	N/P	N/P

* Najbolja suportivna njega

^a Prilagođeno za primjenu kortikosteroida na randomizaciji

^b U vrijeme primarne analize podaci za 19 od 20 ispitanika s tumorskim i simptomatskim odgovorom bili su cenzurirani zbog odgovora koji je bio u tijeku

^c N/P = "Nije primjenjivo", nije bilo ispitanika s odgovorom u placebo skupini, stoga trajanje nije primjenjivo

^d Potpuni simptomatski odgovor je definiran kao 100%-tno smanjenje od početne vrijednosti rezultata za ukupne simptome povezane s MCD-om koji je trajao barem 18 tjedana prije zatajenja liječenja

^e Podaci za 11 od 13 ispitanika koji su imali potpuni simptomatski odgovor bili su cenzurirani zbog odgovora koji je bio u tijeku

Znakovi i simptomi povezani s MCD-om bili su prikupljeni prospektivno. Ukupni rezultat svih simptoma (odnosi se na rezultat ukupnih simptoma povezanih s MCD-om) bio je zbroj stupnjeva

težine (NCI-CTCAE stupanj) znakova i simptoma povezanih s MCD [općenito povezano s MCD-om (umor, malaksalost, hiperhidroza, noćna znojenja, vrućica, gubitak težine, anoreksija, tumorska bol, dispneja i pruritus), autoimuni fenomen, zadržavanje tekućine, neuropatija i kožni poremećaji]. U svakom ciklusu izračunat je postotak promjene od početne vrijednosti kod znakova i simptoma povezanih s MCD-om i rezultat za ukupne simptome povezane s MCD-om. Potpuni simptomatski odgovor bio je definiran kao 100%-tno smanjenje od početne vrijednosti rezultata za ukupne simptome povezane s MCD-om, koji je trajao barem 18 tjedana prije zatajenja liječenja. Odgovor hemoglobina bio je definiran kao promjena od početne vrijednosti od ≥ 15 g/L (0,9 mmol/l) u 13. tjednu. U usporedbi s placebom, u skupini liječenoj siltuksimabom opažena je statistički značajna razlika (61,3% naspram 0%; $p = 0,0002$) u odgovoru hemoglobina.

Analiza podskupina

Analiza i primarnih mjera ishoda i sekundarnih mjera ishoda za različite podskupine uključujući dob (< 65 godina i ≥ 65 godina); rasu (bijelu i ostale); regiju (Sjeverna Amerika, Europa, Bliski istok i Afrika, te azijsko-pacifička regija); primjenu kortikosteroida na početku (da ili ne); prethodnu terapiju (da ili ne); i MCD histologiju (plazmocitni i miješani histološki podtip) dosljedno je pokazala da je učinak liječenja u korist skupine liječene siltuksimabom osim za podskupinu hijalinsko vaskularnog histološkog podtipa u kojoj niti jedan bolesnik nije postigao definiranu primarnu mjeru ishoda. Dosljedan učinak liječenja u korist bolesnika liječenih siltuksimabom kroz sve velike sekundarne mjere ishoda pokazao se u podskupini hijalinsko vaskularnog podtipa. Odabrani rezultati djelotvornosti iz Ispitivanja 1 u podskupini hijalinsko vaskularnog podtipa sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4: Odabrane mjere ishoda za podskupinu hijalinskog vaskularnog podtipa iz ispitivanja 1

Mjere ishoda djelotvornosti	Siltuksimab+BSC*	Placebo+BSC	95% CI ^a
Primarna mjera ishoda djelotvornosti			
Trajni tumorski odgovor i simptomatski odgovor (nezavisna procjena)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/P; N/P) ^b
Sekundarne mjere ishoda djelotvornosti			
Trajni tumorski odgovor i simptomatski odgovor (procjena ispitivača)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Najbolji tumorski odgovor (nezavisna procjena)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Najbolji tumorski odgovor (procjena ispitivača)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Vrijeme do zatajenja liječenja	206 dana	70 dana	(0,17; 1,13) ^c
Povišenje hemoglobina > 15 g/L (0,9 mmol/L) u 13. tjednu/populacija koja se može procijeniti na odgovor hemoglobina	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Trajni potpuni simptomatski odgovor ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Najbolja suportivna njega

^a 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u udjelima

^b N/P = "Nije primjenjivo", nije bilo ispitanika s odgovorom stoga 95%-tni CI nije primjenjiv

^c 95%-tni interval pouzdanosti za omjer hazarda

^d Potpuni simptomatski odgovor je definiran kao 100%-tno smanjenje od početne vrijednosti rezultata za ukupne simptome povezane s MCD-om koji je trajao barem 18 tjedana prije zatajenja liječenja

Ispitivanje 2

Dodatno uz Ispitivanje 1, podaci o djelotvornosti dostupni su od bolesnika s CD-om iz jedne skupine ispitivanja faze 1 (Ispitivanje 2). U ovom ispitivanju 37 bolesnika s CD-om (35 bolesnika s MCD-om) bilo je liječeno siltuksimabom. U 16 bolesnika s MCD-om koji su liječeni s 11 mg/kg svaka 3 tjedna, ukupna stopa tumorskog odgovora nezavisnom procjenom bila je 43,8% s 6,3% potpunog odgovora. Svi tumorski odgovori trajali su tijekom > 18 tjedana. U ovom ispitivanju, 16 od 35 bolesnika s MCD imalo je hijalinsko vaskularni histološki podtip; 31% tih bolesnika imalo je radiološki odgovor

temeljen na nezavisnoj procjeni i 88% pokazalo je koristan klinički odgovor koji je definiran protokolom.

Ispitivanje 3

Otvoreno, multicentrično, nerandomizirano ispitivanje faze 2 procijenilo je sigurnost i djelotvornost produženog liječenja siltuksimabom u 60 bolesnika s MCD-om koji su prethodno bili uključeni u Ispitivanje 1 (41 bolesnik) ili Ispitivanje 2 (19 bolesnika). Medijan trajanja liječenja siltuksimabom bio je 5,52 godine (raspon: 0,8 do 10,8 godina); više od 50% bolesnika primalo je liječenje siltuksimabom tijekom ≥ 5 godina. Nakon medijana od 6 godina praćenja, niti jedan od 60 bolesnika nije umro i održavanje kontrole bolesti bilo je pokazano u 58 od 60 bolesnika.

Najviša ukupna doza u kliničkim ispitivanjima

Najviša ukupna količina siltuksimaba koja je primijenjena u bilo kojem kliničkom ispitivanju do sada, po dozi bila je 2190 mg (11 mg/kg).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja siltuksimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s CD-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon prve primjene siltuksimaba (doze u rasponu od 0,9 do 15 mg/kg), površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) i maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) povišili su se proporcionalno s dozom, a klirens (CL) je bio neovisan o dozi. Nakon primjene jedne doze pri preporučenom režimu doziranja (11 mg/kg primijenjeno jedanput svaka 3 tjedna), klirens je bio $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/dan i poluvrijeme je bilo $16,3 \pm 4,2$ dana. Nakon primjene ponovljene doze pri preporučenoj dozi, otkriveno je da je klirens siltuksimaba neovisan o vremenu, a sistemsko nakupljanje bilo je umjereno (indeks nakupljanja od 1,7). U skladu s poluvremenom nakon prve doze, koncentracije u serumu dostigle su razine stanja dinamičke ravnoteže do šeste infuzije (intervali svaka 3 tjedna) sa srednjom vrijednošću ($\pm$ SD) vršne i najniže koncentracije lijeka od 332 ± 139 odnosno 84 ± 66 μ g/ml.

Imunogenost

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji potencijal stvaranja protutijela na lijek (imunogenost). Imunogenost siltuksimaba bila je procijenjena koristeći enzimsko-imunološku pretragu (EIA) premoštavanjem antigenom i elektrokemiluminescentnom (ECL) imunometodom (ECLIA).

U kliničkim ispitivanjima uključujući monoterapiju i ispitivanja kombinacije, za ispitivanje anti-siltuksimab protutijela bili su dostupni uzorci od ukupno 432 bolesnika, s tim da je 189 bolesnika kojima je barem jedan uzorak ispitan ECLIA pretragom koja je visoko tolerantna na lijek. Stopa incidencije detektabilnih anti-siltuksimab protutijela bila je ukupno 0,9% (4/432) i 2,1% (4/189) u bolesnika s barem jednim uzorkom ispitanim ECLIA pretragom koja je visoko tolerantna na lijek. Daljnje analize imunogenosti bile su provedene za sve pozitivne uzorke od 4 bolesnika s detektabilnim anti-siltuksimab protutijelima. Niti jedan od ovih bolesnika nije imao neutralizirajuća protutijela. Nije dokazana promijenjena sigurnost ili djelotvornost u bolesnika koji su razvili protutijela na siltuksimab.

Posebne populacije

Analize farmakokinetike u križnom populacijskom ispitivanju bile su provedene pomoću podataka za 378 bolesnika s raznovrsnim stanjima, koji su primili samo lijek siltuksimab pri dozama u rasponu od 0,9 do 15 mg/kg. U analizama su procijenjeni učinci raznovrsnih kovarijabli na farmakokinetiku siltuksimaba.

Klirens siltuksimaba povećao se s povećanjem tjelesne težine; međutim, nije potrebna prilagodba doze prema tjelesnoj težini budući da se primjena temelji na mg/kg. Sljedeći faktori nisu imali klinički učinak na klirens siltuksimaba: spol, dob i etnička pripadnost. Učinak na status anti-siltuksimab

protutijela nije bio ispitan, jer broj bolesnika pozitivnih na anti-siltuksimab protutijela nije bio dovoljan.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetika siltuksimaba bila je analizirana radi procjene učinaka demografskih karakteristika. Rezultati nisu pokazali značajnu razliku u farmakokinetici siltuksimaba u bolesnika starijih od 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi od 65 godina ili mlađih.

Oštećenje bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja učinka oštećenja bubrega na farmakokinetiku siltuksimaba. Za bolesnike s početnom vrijednošću izračunatog klirensa kreatinina od 12 ml/min ili više, nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku siltuksimaba. U skupinu podataka bila su uključena četiri bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 12 do 30 ml/min).

Oštećenje jetre

Formalna ispitivanja učinka oštećenja jetre na farmakokinetiku siltuksimaba nisu provedena. Za bolesnike s početnom vrijednošću alanin transaminaze do 3,7 puta gornje granice normale, početnom vrijednošću albumina u rasponu od 15 do 58 g/L, i početnom vrijednošću bilirubina u rasponu od 1,7 do 42,8 mg/dL nije bilo značajnog učinka na farmakokinetiku siltuksimaba.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost siltuksimaba nisu bile ustanovljene u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljene doze koja su provedena u mladim *cynomolgus* majmuna pri dozama od 9,2 i 46 mg/kg/tjedan (do 22 puta veća izloženost nego u bolesnika koji primaju 11 mg/kg svaka 3 tjedna) sa siltuksimabom nisu pokazala znakove koji bi upućivali na toksičnost. Bila je opažena blaga redukcija odgovora protutijela ovisnih o T-stanicama i redukcija veličine zametnih centara slezene nakon cijepljenja *Keyhole limpet hemocyanin*-om (KLH), što se smatralo farmakološkim odgovorima IL-6 inhibicije, te bez toksikološkog značaja.

Siltuksimab (9,2 i 46 mg/kg/tjedan) nije prouzrokovao nikakvu toksičnost na reproduktivnom sustavu *cynomolgus* majmuna. U miševa kojima je supkutano primijenjeno anti-mišje IL-6 monoklonsko protutijelo, nisu opaženi učinci na plodnost ženki ili mužjaka.

Tijekom ispitivanja embrio-fetalnog razvoja, u kojem je siltuksimab bio intravenski primijenjen skotnim *cynomolgus* majmunima (gestacijski dan 20 – 118) pri dozama od 9,2 i 46 mg/kg/tjedan nije opažena maternalna ili fetalna toksičnost. Siltuksimab je prolazio posteljicu tijekom gestacije čime su koncentracije serumskog siltuksimaba na 140. gestacijski dan u fetusu bile slične maternalnim koncentracijama. Histopatološki pregled limfoidnih tkiva od GD140 fetusa nije pokazao morfološke abnormalnosti u razvoju imunološkog sustava.

Ispitivanja kancerogenosti u glodavaca sa siltuksimabom nisu bila provedena. Dokazi iz ispitivanja provedenih sa siltuksimabom i drugim IL-6 inhibitorima ukazuju na nizak potencijal siltuksimaba za razvoj kancerogenosti. Međutim, postoje i dokazi koji ukazuju da inhibicija IL-6 može suprimirati imunološke odgovore, imunološki nadzor i oslabjeti obranu protiv ustanovljenih tumora. Stoga ne može biti potpuno isključena povišena osjetljivost na specifične tumore.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80

saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
4 godine

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene bila je dokazana do 8 sati pri sobnoj temperaturi (vidjeti dio 6.6).

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik za kontaminaciju mikroorganizmima, lijek se mora primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, uvjeti i vrijeme čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od stakla tipa I od 8 ml s elastomernim zatvaračem i aluminijskim prstenom s “flip-off” poklopcem koja sadrži 100 mg siltuksimaba. Pakiranje od 1 bočice.

SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od stakla tipa I od 30 ml s elastomernim zatvaračem i aluminijskim prstenom s “flip-off” poklopcem koja sadrži 400 mg siltuksimaba. Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

- Koristite aseptičku tehniku.
- Izračunajte dozu, ukupni volumen potrebne rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT i broj potrebnih bočica. Preporučena igla za pripremu je 21-gauge 1½ inča (38 mm). Infuzijske vrećice (250 ml) moraju sadržavati 5%-tnu dekstrozu i moraju biti napravljene od polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ili polietilena (PE). Kao alternativa, smiju se koristiti boce od polietilena.
- Pustite da bočica/e s lijekom SYLVANT dosegne sobnu temperaturu (15°C do 25°C) tijekom otprilike 30 minuta. SYLVANT mora ostati na sobnoj temperaturi tijekom trajanja pripreme.

Svaka se bočica sa 100 mg mora rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije za jednokratnu primjenu kako bi se dobila otopina koncentracije 20 mg/ml.

Svaka se bočica s 400 mg treba rekonstituirati s 20 ml vode za injekcije za jednokratnu primjenu kako bi se dobila otopina koncentracije 20 mg/ml.

- Blago zavrtite (NEMOJTE TRESTI ILI RADITI VRTLOG ILI SNAŽNO VRTITI) rekonstituirane bočice kako biste potpomogli otapanje praška. Nemojte uklanjati sadržaj dok se

prašak u potpunosti ne otopi. Prašak bi se morao otopiti za manje od 60 minuta. Provjerite da bočice ne sadrže čestice i obratite pažnju na promjenu boje prije pripreme doze. Nemojte primijeniti ako su prisutne vidljive neprozirne ili strane čestice i/ili je otopina promijenila boju.

- Razrijedite ukupni volumen doze rekonstituirane otopine na 250 ml 5%-tnom sterilnom otopinom glukoze, na način da iz vrećice od 250 ml s 5%-tnom otopinom glukoze povučete volumen jednak volumenu rekonstituiranog lijeka SYLVANT. Polako dodajte ukupni volumen rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Blago promiješajte.
- Rekonstituirana otopina ne smije se čuvati dulje od 2 sata prije dodavanja u infuzijsku vrećicu. Infuzija mora završiti unutar 6 sati od dodavanja rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu. Primijenite razrijeđenu otopinu kroz vremenski period od 1 sat koristeći set za primjenu od PVC-a, poliuretana (PU) ili PE, koji s unutrašnje strane sadrži polietersulfonski (PES) filter od 0,2-mikrona. SYLVANT ne sadrži konzervanse, stoga bilo koju preostalu količinu infuzijske otopine nemojte ponovno upotrebljavati.
- Nisu provedena fizikalna biokemijska ispitivanja kompatibilnosti kojima bi se procijenila istovremena primjena lijeka SYLVANT s drugim lijekovima. Nemojte primjenjivati infuziju lijeka SYLVANT istodobno s drugim lijekovima putem iste intravenske linije.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
EU/1/14/928/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. svibanj 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 2 travnja 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Sjedinjene Američke Države

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irska

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Patheon Italia S.P.A.
Seconda Traversa sinistra
Via Morolense 5,
03013 Ferentino
Italija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
siltuksimab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg siltuksimaba. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.

Jedna bočica sadrži 400 mg siltuksimaba. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80, saharoza.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska infuzija nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

SYLVANT 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

siltuksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je SYLVANT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati SYLVANT
3. Kako primjenjivati SYLVANT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SYLVANT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SYLVANT i za što se koristi

Što je SYLVANT

SYLVANT je lijek koji sadrži djelatnu tvar siltuksimab.

Siltuksimab je monoklonsko protutijelo (specijalizirana vrsta proteina) koje se selektivno veže na antigen (ciljni protein) u tijelu koji se zove interleukin-6 (IL-6).

Za što se SYLVANT koristi

SYLVANT se koristi za liječenje multicentrične Castlemanove bolesti (MCD, engl. *multicentric Castleman's disease*) u odraslih bolesnika koji nemaju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili humanim herpes virusom-8 (HHV-8).

Multicentrična Castlemanova bolest uzrokuje dobroćudne tumore (nekancerozne izrasline) u limfnim čvorovima u tijelu. Simptomi ove bolesti mogu uključivati osjećaj umora, noćno znojenje, osjećaj trnaca i gubitak teka.

Kako SYLVANT djeluje

Bolesnici koji imaju MCD proizvode previše IL-6 i smatra se da to doprinosi poremećenom rastu određenih stanica u limfnim čvorovima. Vežući se na IL-6, siltuksimab blokira njegovu aktivnost te zaustavlja abnormalan rast stanica. To pomaže smanjenju veličine zahvaćenih limfnih čvorova, što umanjuje simptome bolesti i moralo bi Vam pomoći u obavljanju normalnih dnevnih zadataka.

2. Što morate znati prije nego počnete primati SYLVANT

Nemojte primati SYLVANT ako:

Imate tešku alergiju na siltuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite SYLVANT:

- ako trenutno imate infekciju – jer SYLVANT može smanjiti Vašu sposobnost osjećanja ili borbe protiv infekcije pa se infekcije mogu pogoršati.
- ako se trebate ciječiti ili ćete se trebati ciječiti u bliskoj budućnosti – zbog toga što se neka cjepiva ne smiju primjenjivati s lijekom SYLVANT.
- ako imate visoku razinu masnoća u krvi (hipertrigliceridemija) – zbog toga što SYLVANT može povisiti te vrijednosti. Liječnik Vam može propisati lijekove za popravljivanje tog stanja.
- ako imate stanje kao što je čir na želucu ili divertikulitis, koje može povećati rizik za nastajanje pukotine na želucu ili crijevima (perforacija probavnog sustava). Znakovi koji upućuju na takav razvoj pukotine uključuju bol u želucu koja se pojačava, mučninu, promjenu navika crijeva i vrućicu – ako razvijete bilo što od navedenog, odmah se obratite svom liječniku.
- ako imate bolest jetre ili promjene koje se vide u krvnim pretragama jetre. Vaš liječnik će nadzirati Vas i funkciju Vaše jetre.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite SYLVANT.

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite liječnika ako imate tešku alergijsku reakciju tijekom ili nakon infuzije. Znakovi uključuju: poteškoće s disanjem, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, tešku omaglicu ili ošamućenost, oticanje usnica ili kožni osip.

Infekcije

Tijekom liječenja lijekom SYLVANT možete biti skloniji infekcijama.

Te infekcije mogu biti ozbiljne, poput upale pluća ili trovanja krvi (također se naziva “sepsa”).

Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji simptom infekcije tijekom liječenja lijekom SYLVANT. Znakovi uključuju: kašalj, simptome slične gripi, loše osjećanje, crvenu ili vruću kožu, vrućicu. Liječnik Vam može odmah prekinuti liječenje lijekom SYLVANT.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka SYLVANT u ovoj populaciji nisu poznati, stoga se SYLVANT ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i SYLVANT

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od slijedećih lijekova:

- teofilin, koristi se za liječenje astme
- varfarin, za razrjeđivanje krvi
- ciklosporin, koristi se tijekom i nakon presađivanja organa
- oralne kontraceptive, koriste se u svrhu sprječavanja trudnoće.

Ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primijenite SYLVANT.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- SYLVANT se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće. Nije poznato može li SYLVANT utjecati na dijete, trudnicu ili dojilju.
- Ne smijete zatrudniti tijekom liječenja lijekom SYLVANT i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom tog vremena.
- U nekim slučajevima, ako ste trudni i potrebno Vam je liječenje MCD-a, Vaš liječnik može savjetovati da korist uzimanja lijeka SYLVANT za Vaše zdravlje prevladava u odnosu na moguće rizike za Vaše nerođeno dijete, uključujući povećan rizik od infekcija i primjenu pojedinih cjepiva u djece majki koje su tijekom trudnoće bile izložene lijeku SYLVANT.

- Nije poznato izlučuje li se SYLVANT u majčinom mlijeku. Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li nastaviti uzimati SYLVANT ili ćete dojiti i prestati uzimati SYLVANT.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će SYLVANT utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili na upotrebu bilo kakvih alata ili strojeva.

SYLVANT sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg, što odgovara 0,09 mg/kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati SYLVANT

SYLVANT će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra, isključivo u bolnici ili na klinici.

- Preporučena doza je 11 miligrama po kilogramu tjelesne težine, primijenjeno jedanput svaka 3 tjedna.
- SYLVANT će Vam se primijeniti putem “infuzije u venu” (drip u venu, uobičajeno u ruku).
- Lijek će Vam biti primijenjen polagano, tijekom razdoblja od 1 sat.
- Tijekom infuzije lijeka SYLVANT, pratit će Vas se zbog nuspojava.
- Liječenje će trajati dok se sa svojim liječnikom ne složite da od nastavka liječenja više nećete imati koristi.

Ako Vam se primijeni više lijeka SYLVANT nego što se trebalo

Budući da će Vam ovaj lijek primijeniti liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da će Vam biti primijenjeno previše lijeka. Ako mislite da Vam je primijenjeno previše lijeka SYLVANT, odmah to recite liječniku ili medicinskoj sestri. Nije poznato koje su moguće nuspojave radi primjene previše lijeka SYLVANT.

Ako prestanete uzimati lijek SYLVANT

Ne smijete prestati uzimati lijek SYLVANT bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer možda će morati odmah prekinuti Vaše liječenje:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teška alergijska reakcija – znakovi mogu uključiti: poteškoće s disanjem, stezanje u prsima, piskanje u plućima, tešku omaglicu ili ošamućenost, oticanje usnica ili kožni osip.

Ostale nuspojave uključuju:

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- pad broja trombocita (trombocitopenija)
- svrbež
- osip, kožni osip koji svrbi (ekcem)

- visoke razine masnoća u krvi (hipertrigliceridemija)
- visoka razina 'mokraćne kiseline' u krvi, koja može izazvati giht
- odstupanja u nalazima bubrežne funkcije
- oticanje ruku, nogu, vrata ili lica
- visoki krvni tlak
- infekcije dišnog sustava – poput nosa, sinusa ili grla
- infekcija mokraćnih puteva
- obična prehlada
- grlobolja
- bol ili nelagoda u trbuhu, zatvor, proljev, žgaravica, čirevi u ustima, mučnina, povraćanje
- osjećaj vrtnje
- glavobolja
- bol u zglobovima, bol ruku ili nogu
- dobivanje na težini

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina kolesterola u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SYLVANT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na označivanju iza oznake “Rok valjanosti” odnosno “EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca. Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti ako uočite neprozirne ili strane čestice i/ili ako otopina nakon rekonstitucije promijeni boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SYLVANT sadrži

- Djelatna tvar je siltuksimab. Jedna bočica za jednokratnu primjenu sadrži 100 mg siltuksimaba. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 i saharoza.

Kako SYLVANT izgleda i sadržaj pakiranja

- SYLVANT se isporučuje u staklenoj bočici koja sadrži bijeli prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
- SYLVANT je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Patheon Italia S.P.A.
Seconda Traversa sinistra
Via Morolense 5,
03013 Ferentino
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/YYYY}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

1. Koristite aseptičku tehniku.
2. Izračunajte dozu, ukupni volumen potrebne rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT i broj potrebnih bočica. Preporučena igla za pripremu je 21-gauge 1½ inča (38 mm). Infuzijske vrećice (250 ml) moraju sadržavati 5%-tnu dekstrozu i moraju biti napravljene od polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ili polietilena (PE). Kao alternativa, smiju se koristiti boce od polietilena.
3. Pustite da bočica/e s lijekom SYLVANT dosegne sobnu temperaturu (15°C do 25°C) tijekom otprilike 30 minuta. SYLVANT mora ostati na sobnoj temperaturi tijekom trajanja pripreme. Svaka se bočica mora rekonstituirati s 5,2 ml vode za injekcije za jednokratnu primjenu kako bi se dobila otopina koncentracije 20 mg/ml.
4. Blago zavrtite (NEMOJTE TRESTI ILI RADITI VRTLOG ILI SNAŽNO VRTITI) rekonstituirane bočice kako biste potpomogli otapanje praška. Nemojte uklanjati sadržaj dok se prašak u potpunosti ne otopi. Prašak bi se morao otopiti za manje od 60 minuta. Provjerite da bočice ne sadrže čestice i obratite pažnju na promjenu boje prije pripreme doze. Nemojte primijeniti ako su prisutne vidljive neprozirne ili strane čestice i/ili je otopina promijenila boju.
5. Razrijedite ukupni volumen doze rekonstituirane otopine na 250 ml 5%-tnom sterilnom otopinom glukoze, na način da iz vrećice od 250 ml s 5%-tnom otopinom glukoze povučete volumen jednak volumenu rekonstituiranog lijeka SYLVANT. Polako dodajte ukupni volumen rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Blago promiješajte.
6. Rekonstituirana otopina ne smije se čuvati dulje od 2 sata prije dodavanja u infuzijsku vrećicu. Infuzija mora završiti unutar 6 sati od dodavanja rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu. Primijenite razrijeđenu otopinu kroz vremenski period od 1 sat koristeći set za primjenu od PVC-a, poliuretana (PU) ili PE, koji s unutrašnje strane sadrži polietersulfonski (PES) filter od 0,2-mikrona. SYLVANT ne sadrži konzervanse, stoga bilo koju preostalu količinu infuzijske otopine nemojte ponovno upotrebljavati.
7. Nisu provedena fizikalna biokemijska ispitivanja kompatibilnosti kojima bi se procijenila istovremena primjena lijeka SYLVANT s drugim lijekovima. Nemojte primjenjivati infuziju lijeka SYLVANT istodobno s drugim lijekovima, putem iste intravenske linije.
8. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

SYLVANT 400 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

siltuksimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je SYLVANT i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati SYLVANT
3. Kako primjenjivati SYLVANT
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SYLVANT
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SYLVANT i za što se koristi

Što je SYLVANT

SYLVANT je lijek koji sadrži djelatnu tvar siltuksimab.

Siltuksimab je monoklonsko protutijelo (specijalizirana vrsta proteina) koje se selektivno veže na antigen (ciljni protein) u tijelu koji se zove interleukin-6 (IL-6).

Za što se SYLVANT koristi

SYLVANT se koristi za liječenje multicentrične Castlemanove bolesti (MCD, engl. *multicentric Castleman's disease*) u odraslih bolesnika koji nemaju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili humanim herpes virusom-8 (HHV-8).

Multicentrična Castlemanova bolest uzrokuje dobroćudne tumore (nekancerozne izrasline) u limfnim čvorovima u tijelu. Simptomi ove bolesti mogu uključivati osjećaj umora, noćno znojenje, osjećaj trnaca i gubitak teka.

Kako SYLVANT djeluje

Bolesnici koji imaju MCD proizvode previše IL-6 i smatra se da to doprinosi poremećenom rastu određenih stanica u limfnim čvorovima. Vežući se na IL-6, siltuksimab blokira njegovu aktivnost te zaustavlja abnormalan rast stanica. To pomaže smanjenju veličine zahvaćenih limfnih čvorova, što umanjuje simptome bolesti i moralo bi Vam pomoći u obavljanju normalnih dnevnih zadataka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati SYLVANT

Nemojte primjenjivati SYLVANT ako:

Imate tešku alergiju na siltuksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite SYLVANT:

- ako trenutno imate infekciju – jer SYLVANT može smanjiti Vašu sposobnost osjećanja ili borbe protiv infekcije pa se infekcije mogu pogoršati.
- ako se trebate ciječiti ili ćete se trebati ciječiti u bliskoj budućnosti – zbog toga što se neka cjepiva ne smiju primjenjivati s lijekom SYLVANT.
- ako imate visoku razinu masnoća u krvi (hipertrigliceridemija) – zbog toga što SYLVANT može povisiti te vrijednosti. Liječnik Vam može propisati lijekove za popravljivanje tog stanja.
- ako imate stanje kao što je čir na želucu ili divertikulitis, koje može povećati rizik za nastajanje pukotine na želucu ili crijevima (perforacija probavnog sustava). Znakovi koji upućuju na takav razvoj pukotine uključuju bol u želucu koja se pojačava, mučninu, promjenu navika crijeva i vrućicu – ako razvijete bilo što od navedenog, odmah se obratite svom liječniku.
- ako imate bolest jetre ili promjene koje se vide u krvnim pretragama jetre. Vaš liječnik će nadzirati Vas i funkciju Vaše jetre.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite SYLVANT.

Alergijske reakcije

Odmah obavijestite liječnika ako imate tešku alergijsku reakciju tijekom ili nakon infuzije. Znakovi uključuju: poteškoće s disanjem, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, tešku omaglicu ili ošamućenost, oticanje usnica ili kožni osip.

Infekcije

Tijekom liječenja lijekom SYLVANT možete biti skloniji infekcijama.

Te infekcije mogu biti ozbiljne, poput upale pluća ili trovanja krvi (također se naziva “sepsa”).

Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete bilo koji simptom infekcije tijekom liječenja lijekom SYLVANT. Znakovi uključuju: kašalj, simptome slične gripi, loše osjećanje, crvenu ili vruću kožu, vrućicu. Liječnik Vam može odmah prekinuti liječenje lijekom SYLVANT.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost lijeka SYLVANT u ovoj populaciji nisu poznati, stoga se SYLVANT ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i SYLVANT

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od slijedećih lijekova:

- teofilin, koristi se za liječenje astme
- varfarin, za razrjeđivanje krvi
- ciklosporin, koristi se tijekom i nakon presađivanja organa
- oralne kontraceptive, koriste se u svrhu sprječavanja trudnoće.

Ukoliko se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego primijenite SYLVANT.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- SYLVANT se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće. Nije poznato može li SYLVANT utjecati na dijete, trudnicu ili dojilju.
- Ne smijete zatrudniti tijekom liječenja lijekom SYLVANT i 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Morate koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom tog vremena.
- U nekim slučajevima, ako ste trudni i potrebno Vam je liječenje MCD-a, Vaš liječnik može savjetovati da korist uzimanja lijeka SYLVANT za Vaše zdravlje prevladava u odnosu na moguće rizike za Vaše nerođeno dijete, uključujući povećan rizik od infekcija i primjenu pojedinih cjepiva u djece majki koje su tijekom trudnoće bile izložene lijeku SYLVANT.

- Nije poznato izlučuje li se SYLVANT u majčinom mlijeku. Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li nastaviti uzimati SYLVANT ili ćete dobiti i prestati uzimati SYLVANT.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će SYLVANT utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom ili na upotrebu bilo kakvih alata ili strojeva.

SYLVANT sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 3,2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 400 mg, što odgovara 0,09 mg/kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati SYLVANT

SYLVANT će Vam primijeniti liječnik ili medicinska sestra, isključivo u bolnici ili na klinici.

- Preporučena doza je 11 miligrama po kilogramu tjelesne težine, primijenjeno jedanput svaka 3 tjedna.
- SYLVANT će Vam se primijeniti putem “infuzije u venu” (drip u venu, uobičajeno u ruku).
- Lijek će Vam biti primijenjen polagano, tijekom razdoblja od 1 sat.
- Tijekom infuzije lijeka SYLVANT, pratit će Vas se zbog nuspojava.
- Liječenje će trajati dok se sa svojim liječnikom ne složite da od nastavka liječenja više nećete imati koristi.

Ako Vam se primijeni više lijeka SYLVANT nego što se trebalo

Budući da će Vam ovaj lijek primijeniti liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da će Vam biti primijenjeno previše lijeka. Ako mislite da Vam je primijenjeno previše lijeka SYLVANT, odmah to recite liječniku ili medicinskoj sestri. Nije poznato koje su moguće nuspojave radi primjene previše lijeka SYLVANT.

Ako prestanete uzimati lijek SYLVANT

Ne smijete prestati uzimati lijek SYLVANT bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava jer možda će morati odmah prekinuti Vaše liječenje:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teška alergijska reakcija – znakovi mogu uključiti: poteškoće s disanjem, stezanje u prsima, piskanje u plućima, tešku omaglicu ili ošamućenost, oticanje usnica ili kožni osip.

Ostale nuspojave uključuju:

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- pad broja bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- pad broja trombocita (trombocitopenija)
- svrbež
- osip, kožni osip koji svrbi (ekcem)

- visoke razine masnoća u krvi (hipertrigliceridemija)
- visoka razina 'mokraćne kiseline' u krvi, koja može izazvati giht
- poremećeni nalazi bubrežne funkcije
- oticanje ruku, nogu, vrata ili lica
- visoki krvni tlak
- infekcije dišnog sustava – poput nosa, sinusa ili grla
- infekcija mokraćnih puteva
- obična prehlada
- grlobolja
- bol ili nelagoda u trbuhu, zatvor, proljev, žgaravica, čirevi u ustima, mučnina, povraćanje
- osjećaj vrtnje
- glavobolja
- bol u zglobovima, bol ruku ili nogu
- dobivanje na težini

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina kolesterola u krvi

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SYLVANT

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na označavanju iza oznake “Rok valjanosti” odnosno “EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte koristiti ako uočite neprozirne ili strane čestice i/ili ako otopina nakon rekonstitucije promijeni boju.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SYLVANT sadrži

- Djelatna tvar je siltuksimab. Jedna bočica za jednokratnu primjenu sadrži 400 mg siltuksimaba. Nakon rekonstitucije otopina sadrži 20 mg siltuksimaba po ml.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su histidin, histidinklorid hidrat, polisorbat 80 i saharoza.

Kako SYLVANT izgleda i sadržaj pakiranja

- SYLVANT se isporučuje u staklenoj bočici koja sadrži bijeli prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
- SYLVANT je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Nizozemska

Proizvođač

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

Patheon Italia S.P.A.
Seconda Traversa sinistra
Via Morolense 5,
03013 Ferentino
Italija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/YYYY}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

1. Koristite aseptičku tehniku.
2. Izračunajte dozu, ukupni volumen potrebne rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT i broj potrebnih bočica. Preporučena igla za pripremu je 21-gauge 1½ inča (38 mm). Infuzijske vrećice (250 ml) moraju sadržavati 5%-tnu dekstrozu i moraju biti napravljene od polivinilklorida (PVC), poliolefina (PO), polipropilena (PP) ili polietilena (PE). Kao alternativa, smiju se koristiti boce od polietilena.
3. Pustite da bočica/e s lijekom SYLVANT dosegne sobnu temperaturu (15°C do 25°C) tijekom otprilike 30 minuta. SYLVANT mora ostati na sobnoj temperaturi tijekom trajanja pripreme. Svaka se bočica treba rekonstituirati s 20 ml vode za injekcije za jednokratnu primjenu kako bi se dobila otopina koncentracije 20 mg/ml.
4. Blago zavrtite (NEMOJTE TRESTI ILI RADITI VRTLOG ILI SNAŽNO VRTITI) rekonstituirane bočice kako biste potpomogli otapanje praška. Nemojte uklanjati sadržaj dok se prašak u potpunosti ne otopi. Prašak bi se morao otopiti za manje od 60 minuta. Provjerite da bočice ne sadrže čestice i obratite pažnju na promjenu boje prije pripreme doze. Nemojte primijeniti ako su prisutne vidljive neprozirne ili strane čestice i/ili je otopina promijenila boju.
5. Razrijedite ukupni volumen doze rekonstituirane otopine na 250 ml 5%-tnom sterilnom otopinom glukoze, na način da iz vrećice od 250 ml s 5%-tnom otopinom glukoze povučete volumen jednak volumenu rekonstituiranog lijeka SYLVANT. Polako dodajte ukupni volumen rekonstituirane otopine lijeka SYLVANT u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Blago promiješajte.
6. Rekonstituirana otopina ne smije se čuvati dulje od 2 sata prije dodavanja u infuzijsku vrećicu. Infuzija mora završiti unutar 6 sati od dodavanja rekonstituirane otopine u infuzijsku vrećicu. Primijenite razrijeđenu otopinu kroz vremenski period od 1 sat koristeći set za primjenu od PVC-a, poliuretana (PU) ili PE, koji s unutrašnje strane sadrži polietersulfonski (PES) filter od 0,2-mikrona. SYLVANT ne sadrži konzervanse, stoga bilo koju preostalu količinu infuzijske otopine nemojte ponovno upotrebljavati.
7. Nisu provedena fizikalna biokemijska ispitivanja kompatibilnosti kojima bi se procijenila istovremena primjena lijeka SYLVANT s drugim lijekovima. Nemojte primjenjivati infuziju lijeka SYLVANT istodobno s drugim lijekovima, putem iste intravenske linije.
8. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.