

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

100 mg sziltuximab por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egyszer használatos injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.

SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

400 mg sziltuximab por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz egyszer használatos injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.

A sziltuximab egy kimérikus (humán-murin) G1κ immunglobulin (IgG1κ), egy kínai hörcsög ovarium (CHO) sejtvonalon rekombináns DNS technológiával termeltetett monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyagok

0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.
3,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 400 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

A készítmény fagyasztva szárított fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SYLVANT a multicentrikus Castleman-betegség (MCD) kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik humán immundeficiencia vírus (HIV)-negatívak és humán herpeszvírus-8 (HHV-8)-negatívak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert arra képesített egészségügyi szakembereknek, megfelelő orvosi felügyelet mellett kell beadniuk.

Adagolás

A javasolt adag 11 mg/kg sziltuximab, 1 óra alatt intravénás infúzióban, 3 hetente, a kezelés sikertelenségéig adva.

Kezelési kritériumok

Az első 12 hónapban minden SYLVANT-kezelés előtt, majd azt követően minden harmadik kezelési ciklusban hematológiai laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni. Az infúzió beadása előtt a gyógyszert felíró orvosnak mérlegelnie kell a kezelés elhalasztását, ha az 1. táblázatban ismertetett kezelési kritériumok nem teljesülnek. A dózis csökkentése nem javasolt.

1. táblázat: Kezelési kritériumok

Laboratóriumi paraméterek	A SYLVANT első beadásának előfeltételei	Az ismételt kezelés kritériumai
Abszolút neutrophilszám	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Thrombocytaszám	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobin ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol)}$

^a A SYLVANT multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegeknél növelheti a hemoglobinszintet.

A SYLVANT-kezelést nem szabad megadni, ha a betegnek súlyos fertőzése vagy bármilyen súlyos nem hematológiai toxicitása van, és a kezelést a gyógyulást követően ugyanazzal a dózissal újra lehet kezdeni.

Ha a betegnél súlyos, az infúzióval összefüggő reakció, anaphylaxia, súlyos allergiás reakció vagy az infúzióval összefüggő cytokin-felszabadulási szindróma alakul ki, a SYLVANT további alkalmazását abba kell hagyni. A gyógyszer abbahagyása mérlegelendő, ha az első 48 hét alatt a kezeléssel összefüggő toxicitás miatt több mint 2 dózis beadása késik.

Speciális populációk

Idős betegek

A klinikai vizsgálatokban nem észleltek jelentősebb, életkorfüggő különbségeket a farmakokinetikai vagy biztonságossági profilokban. A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vese- és/vagy májkárosodás

Beszűkült vese- vagy májműködésű betegeknél a sziltuximab farmakokinetikáját értékelő formális vizsgálatokat nem végeztek (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A sziltuximab biztonságosságát és hatásosságát 17 éves és fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A sziltuximabot intravénás infúzióban kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

Egyidejűleg fennálló, súlyos fertőzések

A fertőzéseket, beleértve a lokalizált fertőzéseket is, a SYLVANT alkalmazása előtt kezelni kell. A klinikai vizsgálatok alatt súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát és sepsist figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A klinikai vizsgálatban hypoglobulinaemiát figyeltek meg a betegek 4% - 11,3%-ánál.

A multicentrikus Castleman-betegségben végzett vizsgálatban a betegek 4% - 11%-ánál figyelték meg az össz IgG-, IgA- vagy IgM-szint normális alá történő csökkenését.

A SYLVANT-tal végzett összes klinikai vizsgálatból kizárták a klinikailag jelentős fertőzésekben szenvedő betegeket, beleértve azokat is, akikről ismert volt, hogy hepatitis B surface antigén pozitívak. Két reaktiválódott hepatitis B esetről számoltak be, amikor a SYLVANT-ot nagy dózissal dexametazonnal és bortezumibbal, melfalánnal és prednizzonnal adták egyidejűleg myeloma multiplexben szenvedő betegeknek.

A SYLVANT elfedheti az akut gyulladás okozta panaszokat és tüneteket, elnyomhatja a lázat és az akut fázis reakcióba lépő anyagokat, például a C-reaktív proteint (CRP). Ezért a súlyos fertőzések észlelése érdekében a gyógyszert felíró orvosoknak a kezelést kapó betegeket gondosan monitorozniuk kell.

Védőoltások

Az élő, gyengített kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad egyidejűleg vagy a SYLVANT elkezdését megelőző 4 hétben adni, mivel a klinikai biztonságosságot nem igazolták.

Lipid paraméterek

A SYLVANT-tal kezelt betegeknél a triglycerid és a koleszterin (lipid paraméterek) emelkedését észlelték (lásd 4.8 pont). A betegeket a hyperlipidaemia kezelésére vonatkozó, aktuális klinikai ajánlások szerint kell kezelni.

Infúzióval összefüggő reakciók és túlérzékenység

A SYLVANT intravénás infúziója alatt az enyhe - közepesen súlyos infúziós reakciók az infúzió leállítására vagy leállítását követően javulhatnak. A reakció megszűnésekor az infúzió alacsonyabb infúziós sebességgel újakezdhető, és antihisztaminok, acetaminofen és kortikoszteroidok terápiás alkalmazása mérlegelhető. Azoknál a betegeknél, akik ezeket a beavatkozásokat követően sem tolerálják az infúziót, a SYLVANT alkalmazását abba kell hagyni. Azoknál a betegeknél, akiknél az infúzió alatt vagy azt követően súlyos, infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakciók (pl. anaphylaxia) alakulnak ki, a SYLVANT-kezelést abba kell hagyni. A súlyos infúziós reakciók kezelését a reakció okozta panaszok és tünetek kell, hogy megszabják. Ha anaphylaxia jelentkezik, a kezeléséhez megfelelő személyzetnek és gyógyszereknek kell rendelkezésre állniuk.

Malignitás

Az immunmodulátor gyógyszerek növelhetik a malignitás kockázatát. A sziltuximabbal szerzett, korlátozott mennyiségű tapasztalat alapján a jelenlegi rendelkezésre álló adatok nem utalnak a malignitás semmilyen emelkedett kockázatára.

Gastrointestinalis perforatio

A sziltuximabbal végzett klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis perforációról számoltak be, bár nem a multicentrikus Castleman-betegség miatt végzett vizsgálatokban. Elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknél magasabb lehet a gastrointestinalis perforatio kockázata. A gastrointestinalis perforációval esetleg összefüggő, vagy arra utaló tünetekkel jelentkező betegeket azonnal meg kell vizsgálni.

Beszűkült májműködés

A klinikai vizsgálatokban a SYLVANT-kezelés után a hepaticus transzamináz-szintek vagy más májfunkciós vizsgálatok, mint például a bilirubinszint átmeneti vagy intermittáló, enyhe - közepesen súlyos emelkedéséről számoltak be. A SYLVANT-tal kezelt, ismertén májkárosodásban szenvedő betegeket, valamint az emelkedett transzamináz- vagy bilirubinszintű betegeket monitorozni kell.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként, valamint 3,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 400 milligramm hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A nem klinikai vizsgálatokból ismert, hogy az interleukin-6 (IL-6) csökkenti a citokróm P450 (CYP450) aktivitását. A biológiailag aktív IL-6 sziltuximab általi megkötése a CYP450-szubsztrátok fokozott metabolizmusát eredményezheti, mert a CYP450 enzim aktivitása normalizálódni fog. Ezért a sziltuximab és a szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrátok együttes adása esetén, a CYP450 útvonalak megváltozása következtében, fennáll ezen gyógyszerek terápiás hatásai megváltozásának és a toxicitásnak a lehetősége. Az egyidejűleg szűk terápiás indexű CYP450-szubsztrát gyógyszerekkel kezelt betegeknél a sziltuximab elkezdésekor vagy abbahagyásakor a hatás (pl. warfarin) vagy a gyógyszer-koncentráció (pl. ciklosporin vagy teofilin) monitorozása javasolt. Az egyidejűleg adott gyógyszerek dózisát szükség szerint módosítani kell. A sziltuximab CYP450 enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés leállítása után is több hétig fennmaradhat. A gyógyszert felíró orvosoknak akkor is óvatosságnak kell lenniük, amikor a sziltuximabot olyan CYP3A4-szubsztrát gyógyszerekkel adják együtt, melyeknél a hatásosság csökkenése nemkívánatos lenne (pl. szájon át szedhető fogamzásgátlók).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat ebben a populációban nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a sziltuximab tekintetében. Az állatokon sziltuximabbal végzett kísérletek nem mutattak a terhességre vagy az embryofoetális fejlődésre gyakorolt mellékhatásokat (lásd 5.3 pont). A sziltuximab alkalmazása a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél nem javasolt.

A sziltuximab terhes nőknek csak akkor adható, ha az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat.

Más immunglobulin G antitestekhez hasonlóan, a sziltuximab a májokkal végzett vizsgálatokban megfigyeltek szerint átjut a placentán. Ennek következtében a sziltuximabbal kezelt nők által szült csecsemőknél fokozott lehet a fertőzés kockázata, és elővigyázatosság javasolt, ha ezeknek a csecsemőknek élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat adnak (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a sziltuximab kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A sziltuximab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől-figyelembé véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A sziltuximab fertilitásra gyakorolt hatásait embereknél nem vizsgálták. A rendelkezésre álló nem klinikai adatok nem utalnak a sziltuximab-kezelés alatti, fertilitásra gyakorolt hatásra (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A sziltuximab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A fertőzések (beleértve a felső légúti fertőzéseket is), a pruritus, a bőrkiütés, az arthralgia és a diarrhoea voltak a leggyakoribb gyógyszer okozta mellékhatások, amelyek a klinikai vizsgálatokban Castleman-betegség miatt sziltuximabbal kezelt betegek > 20%-ánál alakultak ki. A sziltuximab alkalmazásával járó leg súlyosabb mellékhatás az anaphylaxiás reakció volt.

Az összes, sziltuximab monoterápiával kezelt betegből (n = 370) származó adatok alkotják a biztonságossági értékelés teljes bázisát.

A 2. táblázat a multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő, a javasolt 11 mg/kg-os adagolással 3 hetente kezelt (1. vizsgálat, 2. vizsgálat és 3. vizsgálat) 87 betegnél azonosított mellékhatások gyakoriságát mutatja (részletek az 5.1 pontban találhatók).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat a 3 hetente a javasolt 11 mg/kg-os adagolású sziltuximabbal kezelt, multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegeknél megfigyelt mellékhatásokat sorolja fel. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, az alábbi csoportosításnak megfelelően: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő, sziltuximabbal kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban észlelt mellékhatások^a

<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
Nagyon gyakori:	Felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, nasopharyngitis
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Neutropenia, thrombocytopenia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Anaphylaxiás reakció
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hypertriglyceridaemia, hyperuricaemia
Gyakori	Hypercholesterinaemia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Szédülés, fejfájás
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Oropharyngealis fájdalom
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hypertonia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasi fájdalom, hányás, székrekedés, hasmenés, gastrooesophagealis reflux betegség, a szájüreg kifeléyesedése
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Nagyon gyakori:	Bőrkiütés, pruritus, eczema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Nagyon gyakori	Arthralgia, végtagfájdalom
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Beszűkült veseműködés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Lokalizált oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Testtömeg-növekedés

^a Minden, a sziltuximab javasolt, 3 hetenkénti 11 mg/kg-os dóziséval kezelt Castleman-betegségben szenvedő beteg (beleértve a keresztezett elrendezésben kezeltet is (N = 87)).

Infúzióval összefüggő reakciók és túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban a sziltuximab monoterápiával kezelt betegek 5,1%-ánál infúzióval összefüggő reakcióval vagy túlérzékenységi reakcióval társult (súlyos reakció 0,8%) a sziltuximab-kezelés.

A multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegek hosszan tartó sziltuximab-kezelése alatt, melyet a javasolt, minden 3. héten adott 11 mg/kg-os adagolással végeztek, infúzióval összefüggő reakciók vagy túlérzékenységi reakciók jelentek meg, 6,3%-os gyakorisággal (1,3%-a súlyos reakció).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban túladagolásról nem számoltak be. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi panasz és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin inhibitorok, ATC kód: L04AC11.

Hatásmechanizmus

A sziltuximab egy humán-egér kimérikus monoklonális antitest, amely a humán interleukin-6 oldható, biológiailag aktív formáival nagy affinitású, stabil komplexet képez. A sziltuximab meggátolja a humán IL-6-nak mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6-receptorokhoz (IL-6R) való kötődését, ezáltal gátolja a sejtfelszínen a gp130-cal történő hexamer szignalizációs komplex kialakulását. Az interleukin-6 egy pleiotrop pro-inflammatorikus cytokin, amit különböző sejttypusok, köztük a T-sejtek, a B-sejtek, a lymphocyták, monocyták és fibroblastok, valamint malignus sejtek termelnek. Kimutatták, hogy az IL-6 különböző normális fiziológiás folyamatokban vesz részt, mint például az immunglobulin-szekréció indukciója, a hepaticus akut fázis fehérjék szintézise és a haemopoeticus prekurzor-sejt proliferáció és differenciálódás stimulálása. Az IL-6 fokozott termelése a krónikus gyulladásos betegségekben és malignus kórképekben anaemiával és cachexiával társul, és azt feltételezték, hogy központi szerepet játszik a plazmasejt proliferáció serkentésében és a Castleman-betegségben szenvedő betegeknél a szisztémás manifesztációkban.

Farmakodinámiás hatások

In vitro, a sziltuximab dózisfüggő módon gátolta egy IL-6-dependens murin plasmacytoma sejtvonal humán IL-6-ra adott válaszreakcióként kialakuló növekedését. Humán hepatoma sejtenyészetekben a sziltuximab dózisfüggő módon gátolta az IL-6 stimulálta akut fázis fehérje szérumban amiloid-A termelődését. Ehhez hasonlóan a humán Burkitt B-lymphoma sejtenyészetekben a sziltuximab dózisfüggő módon gátolta az IL-6-ra adott válaszként kialakuló immunglobulin M protein termelődését.

Biológiai markerek

Az kellően megalapozott, hogy az IL-6 stimulálja a C-reaktív protein (CRP) akut fázis expresszióját. A sziltuximab hatásmechanizmusa az IL-6 biológiai aktivitásának semlegesítése, ami a CRP csökkenésével indirekt módon mérhető. Multicentrikus Castleman-betegségben a sziltuximab-kezelés a CRP szérumkoncentráció gyors és tartós csökkenését eredményezi. Az IL-6 szérum- vagy plazmakoncentrációjának kezelés alatti mérése nem alkalmazható farmakodinámiás markerként, mivel a sziltuximab-neutralizált antitest-IL-6 komplex gátolja a jelenleg alkalmazott, immunológiai alapú, IL-6 mérési módszereket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

I. vizsgálat

Egy fázis II, multinacionális, randomizált (2:1), kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegeknél a sziltuximab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére (3 hetente egyszer 11 mg/kg), a placebo és a legjobb szupportív kezelés kombinációjához viszonyítva. A kezelést terápiás sikertelenségig (definíció szerint a tünetek fokozódása, radiológiai progresszió vagy a teljesítmény státusz romlása alapján a betegség progressziója) vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. Összesen 79, tünetekkel járó, multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő beteget randomizáltak és kezeltek. A medián életkor 47 év (tartomány 20-74 év) volt a sziltuximab-karon, és 48 év (tartomány 27-78 év) volt a placebo-karon. Több férfi beteget vontak be a placebo-karra (85% placebo- vs. 56% a sziltuximab-csoportban). A vizsgálat megkezdésekor az ECOG teljesítmény státusz pontszám (0/1/2) sorrendben 42%/45%/13% volt a sziltuximab-karon, és 39%/62%/0% volt a placebo-karon. A vizsgálat megkezdésekor a sziltuximab-kar betegeinek 55%-a és a placebo-kar betegeinek 65%-a kapott korábbi szisztémás kezelést a multicentrikus Castleman-betegségre, és sziltuximab-kar betegeinek 30%-a és a placebo-kar betegeinek 31%-a alkalmazott kortikoszteroidokat. A szövettani alcsoport mindkét terápiás karon hasonló volt, 33% volt hyalin vascularis, 23% volt plasmocytás és 44% volt kevert alcsoportú.

A vizsgálat elsődleges végpontja a tartós tumor- és tüneti válaszreakció volt, meghatározása szerint egy független felülvizsgálók által értékelt tumorválasz, valamint a multicentrikus Castleman-betegség prospektív módon összegyűjtött tüneteinek teljes megszűnése vagy stabilizálódása, legalább 18 hétig, terápiás sikertelenség nélkül.

Az 1. vizsgálatban a sziltuximab-karon a független felülvizsgálat során a tartós tumor- és tüneti válaszreakció arányának statisztikailag szignifikáns különbségét észlelték a placebo-karhoz képest (sorrendben 34% vs. 0%; 95%-os CI: 11,1, 54,8; $p = 0,0012$). A teljes tumor-válaszadási arányt a módosított Cheson-kritériumok alapján, a független felülvizsgálók és a vizsgálatot végzők egyaránt értékelték.

Az 1. vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményeit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: Az 1. vizsgálat hatásossági végpontjai

Hatásossági végpontok	Sziltuximab + BSC*	Placebo + BSC	P-érték ^a
Elsődleges hatásossági végpont			
Tartós tumor- és tüneti válaszreakció (független értékelés)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Másodlagos hatásossági végpontok			
Tartós tumor- és tüneti válaszreakció (a vizsgálatot végző általi értékelés)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	<0,0001
A legjobb tumor válaszreakció (független értékelés)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
A legjobb tumor válaszreakció (a vizsgálatot végző általi értékelés)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	<0,0001
A terápiás sikertelenségig eltelt idő	Nem került elérésre	134 nap	0,0084; HR 0,418

Hemoglobin növekedés > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. héten/hemoglobin válaszreakcióra értékelhető populáció	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
A tumor- és tüneti válaszreakció (napok) - független felülvizsgáló; medián (min, max)	340 (55, 676) ^b	Nem értelmezhető ^c	Nem értelmezhető
A tumor- és teljes tüneti válaszreakció ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
A tartós tumor- és teljes tüneti válaszreakció időtartama (napok); medián (min, max)	472 (169, 762) ^e	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető

* A legjobb szupportív kezelés

^a A randomizációkor kortikoszteroid alkalmazásra korrigálva

^b Az elsődleges analízis időpontjában 20 tumor- és tüneti válaszreakciót mutató beteg adatai közül 19-ét még meglévő válaszreakció miatt törölték

^c A „nem értelmezhető” azt jelenti, hogy a placebo-karon nem voltak válaszreakciót mutatók, ezért az időtartam nem értelmezhető

^d A teljes tüneti válaszreakció, ami a meghatározása szerint a multicentrikus Castleman-betegség kiindulási teljes tüneti pontszámának 100%-os csökkenése a terápiás sikertelenség előtt, legalább 18 hétig fennmaradt

^e A 13, teljes tüneti válaszreakciót mutató beteg közül 11-ét még meglévő válaszreakció miatt törölték

A multicentrikus Castleman-betegséggel összefüggő panaszokat és tüneteket prospektív módon gyűjtötték. Az összes tünet összpontszáma (a multicentrikus Castleman-betegség teljes tüneti pontszáma) a multicentrikus Castleman-betegséggel összefüggő panaszok és tünetek [a multicentrikus Castleman-betegséggel általánosságban összefüggő (fáradtság, rossz közérzet, hyperhidrosis, éjszakai verejtékezés, láz, fogyás, étvágytalanság, tumoros fájdalom, dyspnoe és pruritus), autoimmun fenomén, folyadékretenció, neuropathia és bőrbetegségek] súlyossági fokozatainak (NCI-CTCAE fokozat) összege. A multicentrikus Castleman-betegséggel összefüggő panaszokban és tünetekben és a multicentrikus Castleman-betegség teljes tüneti pontszámában a vizsgálat megkezdésétől számított százalékos változást minden kezelési ciklusban kiszámították. A teljes tüneti válaszreakció, ami a meghatározása szerint a multicentrikus Castleman-betegség kiindulási teljes tüneti pontszámának 100%-os csökkenése a terápiás sikertelenség előtt, legalább 18 hétig fennmaradt.

A hemoglobin válaszreakciót a kiindulási ≥ 15 g/l-es (0,9 mmol) értékről a 13. hétre bekövetkezett változással definiálták. A hemoglobin válaszreakcióban mutatkozó szignifikáns különbséget (sorrendben 61,3% vs. 0%; $p = 0,0002$) észleltek a sziltuximab-karon, a placebo-karhoz képest.

Alcsoport analízisek

Az elsődleges és a másodlagos végpontok különböző alcsoportokon, köztük az életkor (< 65 év és ≥ 65 év), a rassz (fehér bőrű és nem fehér bőrű), régió Észak-Amerika, Európa, Közel-kelet és Afrika, Ázsia, valamint a Csendes-óceáni térség), a kortikoszteroid alkalmazása a vizsgálat megkezdésekor (igen és nem), a korábbi kezelések (igen és nem), valamint a multicentrikus Castleman-betegség szövettana (plazmasejtes és kevert hisztológia) alapján végzett analízisei következetesen azt mutatták, hogy a terápiás hatás a hyalin vascularis alcsoport kivételével, amelyben nem volt olyan beteg, aki elérte volna az elsődleges végpont definícióját, kedvezőbb volt a sziltuximab-karon. A sziltuximabbal kezelt betegek esetén kedvezőbb, konzisztens terápiás hatást a hyalin vascularis alcsoportban is kimutatták az összes főbb másodlagos végpont esetén. Az 1. vizsgálat hyalin vascularis alcsoportjának válogatott hatásossági eredményei a 4. táblázatban kerülnek összefoglalásra.

4. táblázat: Az 1. vizsgálat hyalin vascularis alcsoportjának válogatott hatásossági végpontjai

Hatásossági végpontok	Sziltuximab+BSC*	Placebo + BSC	95%-os CI ^a
Elsődleges hatásossági végpont			
Tartós tumor- és tüneti válaszreakció (független értékelés)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^b

Másodlagos hatásossági végpontok			
Tartós tumor- és tüneti válaszreakció (a vizsgálatot végző általi értékelés)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
A legjobb tumor válaszreakció (független értékelés)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
A legjobb tumor válaszreakció (a vizsgálatot végző általi értékelés)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
A terápiás sikertelenségig eltelt idő	206 nap	70 nap	(0,17; 1,13) ^c
Hemoglobin növekedés > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. héten/hemoglobin válaszreakcióra értékelhető populáció	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
A tumor- és teljes tüneti válaszreakció ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* A legjobb szupportív kezelés

^a Az arányok különbségére vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum

^b N/A = „Nem értelmezhető”, nem voltak reagáló betegek, ezért a 95%-os CI nem értelmezhető

^c A relatív házárdrá vonatkozó 95%-os konfidencia intervallum

^d A teljes tüneti válaszreakció, ami a meghatározása szerint a multicentrikus Castleman-betegség kiindulási teljes tüneti pontszámának 100%-os csökkenése a terápiás sikertelenség előtt, legalább 18 hétig fennmaradt

2. vizsgálat

Az 1. vizsgálat mellett a Castleman-betegségben szenvedő betegek esetén egy egykaros fázis I vizsgálat (2. vizsgálat) hatásossági adatai is rendelkezésre állnak. Ebben a vizsgálatban 37, Castleman-betegségben szenvedő beteget kezeltek sziltuximabbal, közülük 35-nek volt multicentrikus Castleman-betegsége. A 3 hetente egyszer 11 mg/kg-os adaggal kezelt, multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő 16 betegnél a teljes tumor-válaszadási arány a független felülvizsgálat szerint 43,8%, a teljes remisszió pedig 6,3% volt. Az összes tumorválasz > 18 héten át tartós maradt. Ebben a vizsgálatban 35-ből 16, multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő beteg volt hyalin vascularis altípusú. A független értékelés alapján ezeknek a betegeknek a 31%-ánál volt kimutatható radiológiai válaszreakció, és 88% mutatott a protokollban definiált, klinikailag kedvező válaszreakciót.

3. vizsgálat

Egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, nem randomizált, fázis II vizsgálat a kiterjesztett sziltuximab-kezelés biztonságosságát és hatásosságát értékelte 60 olyan, multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegnél, akiket korábban bevontak az 1. vizsgálatba (41 beteg) vagy a 2. vizsgálatba (19 beteg). A sziltuximab-kezelés medián időtartama 5,52 év volt (tartomány: 0,8 - 10,8 év); a betegek több mint 50%-a kapott sziltuximab-kezelést ≥ 5 évig. Hat éves medián időtartamú követés után senki nem halt meg a 60 beteg közül, és 60 beteg közül 58-nál a betegség kontrolljának fennmaradását igazolták.

A klinikai vizsgálatokban alkalmazott legmagasabb összdózis

Az eddigi bármelyik klinikai vizsgálatban alkalmazott adagonkénti sziltuximab legmagasabb összmenyisége 2190 mg volt (11 mg/kg).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a sziltuximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Castleman-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A sziltuximab első adását követően (0,9 - 15 mg/kg-os dózistartomány) a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) és a maximális szérumkoncentráció (C_{max}) a dózissal arányos módon növekedett, míg a clearance a dózistól független volt. A javasolt adagolási rendnek megfelelő (3 hetente egyszer 11 mg/kg) egyetlen adag alkalmazása után a clearance $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/nap és a felezési idő $16,3 \pm 4,2$ nap volt. A javasolt adagban történő ismételt dózisu alkalmazást követően a sziltuximab clearance az időtől függetlennek bizonyult, és a szisztémás akkumuláció közepes mértékű volt (1,7-es

akkumulációs index). Az első dózis utáni felezési idővel konzisztensen, a hatodik infúzióval (3 hetes időközönként adva) elérésre került a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentráció, és az átlagos ($\pm$ SD) csúcskoncentráció 332 ± 139 mikrogramm/ml, a minimális koncentráció pedig 84 ± 66 mikrogramm/ml volt.

Immunogenitás

Minden terápiás proteinhez hasonlóan fennáll a lehetősége a gyógyszer-ellenes antitestek kialakulásának (immunogenitás). A sziltuximab immunogenitását antigen-kötő enzim immun-assay (EIA) és elektrokemilumineszcencia (ECL)-alapú immun-assay (ECLIA) módszerek alkalmazásával értékelték.

A klinikai vizsgálatokban, beleértve a monoterápiával és a kombinációval végzett vizsgálatokat is, összesen 432 beteg esetén álltak rendelkezésre sziltuximab-ellenes antitest vizsgálatok, közülük 189 betegnél legalább egy mintát teszteltek nagy gyógyszer-toleranciájú elektrokemilumineszcencia (ECL)-alapú immun-assay (ECLIA) módszerrel. A kimutatható sziltuximab-ellenes antitestek incidencia aránya 0,9% (4/432) volt összesen, és 2,1% (4/189) volt az olyan betegeknek, akiknél legalább egy mintát teszteltek nagy gyógyszer-toleranciájú ECLIA módszerrel. A 4, kimutatható sziltuximab-ellenes antitestekkel rendelkező betegről származó összes pozitív minta esetén további immunogenitási analíziseket végeztek. Ezek közül a betegek közül egynek sem voltak neutralizáló antitestjei. A sziltuximab-ellenes antitestet termelő betegnél nem volt bizonyíték a biztonságossági vagy hatásossági profil megváltozására.

Speciális populációk

A keresztezett elrendezésű vizsgálati populáció farmakokinetikai analíziseit 378, olyan különböző állapotú beteg adatainak felhasználásával végezték, akik egyetlen adag sziltuximabot kaptak, melynek dózisa 0,9 - 15 mg/kg közé esett. Az elemzésekben a különböző kovariánsoknak a sziltuximab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelték.

A sziltuximab-clearance a testtömeg növekedésével emelkedett, ugyanakkor a testtömeg alapján nem szükséges a dózis módosítása, mivel az adagolás mg/kg alapon történik. Az alábbi tényezőknek nincs klinikai hatása a sziltuximab clearance-ére: nem, életkor és etnikai hovatartozás. A sziltuximab-ellenes antitest-státuszt nem vizsgálták, mivel nem volt elegendő számú sziltuximab-ellenes antitest-pozitív beteg.

Idősek

A demográfiai jellemzők hatásának értékelésére elemezték a sziltuximab populációs farmakokinetikáját. Az eredmények azt mutatták, hogy a sziltuximab farmakokinetikájában a 65 évesnél idősebb betegeknek nincs jelentős különbség a 65 éves és fiatalabb betegekhez képest.

Beszűkült veseműködés

A vesekárosodásnak a sziltuximab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő, formális vizsgálatot nem végeztek. Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási számított kreatinin-clearance 12 ml/perc vagy nagyobb volt, annak nem volt jelentős hatása a sziltuximab farmakokinetikájára. Az adathalmaz 4, súlyosan beszűkült veseműködésű (kreatinin-clearance 12 - 30 ml/perc) beteget tartalmazott.

Beszűkült májműködés

A májkárosodásnak a sziltuximab farmakokinetikájára gyakorolt hatásait értékelő, formális vizsgálatot nem végeztek. Azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási alanin-transzamináz-szint a normálérték felső határának legfeljebb 3,7-szerese volt, a kiindulási albuminszint 15 - 58 g/l közé esett, és a kiindulási bilirubinszint 1,7 - 42,8 mg/dl közé esett, annak nem volt jelentős hatása a sziltuximab farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

A sziltuximab biztonságosságát és hatásosságát gyermekgyógyászati betegeknek nem igazolták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A sziltuximab fiatal makákó majmoknál 9,2 és 46 mg/kg/hét dózissal (a 3 hetente egyszer 11 mg/kg-ot kapó betegeknek elértnél akár 22-szer magasabb expozíció) végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatai nem mutattak toxicitásra utaló jeleket. A tengeri (kulcslyuk) csiga hemocianinnal (keyhole limpet hemocyanin - KLH) végzett immunizálást követően a T-sejt-függő antitest-válasz és a lép centrum germinatívumok méretének enyhe csökkenését figyelték meg, amit az IL-6-gátlásra adott farmakológiai válaszreakciónak tartottak, és nincs toxikológiai jelentősége.

A sziltuximab (9,2 és 46 mg/kg/hét) makákó majmoknál nem gyakorol semmilyen toxicitást a reprodukív szervekre. Egereknél egy egér-ellenes IL-6 monoklonális antitest 40 vagy 100 mg/kg/hét dózisban történő subcutan adagolásakor nem észleltek a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat.

A 9,2 és 46 mg/kg/hét dózisban intravénásan adott sziltuximabbal vemhes makákó majmokon (20 – 118 gesztációs nap) végzett embrio-foetalis fejlődési vizsgálat alatt nem észleltek a sziltuximabbal összefüggő anyai vagy magzati toxicitást. A sziltuximab a gesztáció alatt átjutott a placentán, és ezért a 140. gesztációs napon a magzati sziltuximab szérumkoncentráció az anyai koncentrációhoz hasonló volt. A 140. gesztációs napos foetusok nyirokszöveveinek kórszövettani vizsgálata nem jelezte a fejlődő immunrendszer morfológiai rendellenességeit.

Rágcsálókön karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek a sziltuximabbal. A sziltuximabbal és egyéb IL-6-inhibitorokkal végzett vizsgálatokból származó bizonyítékok arra utalnak, hogy a sziltuximab karcinogenitási potenciálja alacsony. Ugyanakkor arra utaló bizonyíték is van, hogy az IL-6 elnyomhatja az immunválaszokat, az immun surveillance-t, és csökkentheti az igazolt daganatokkal szembeni védekezést. Ezért a specifikus tumorokkal szembeni fokozott érzékenység nem zárható ki teljesen.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
Szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év

Feloldás és hígítás után

Felhasználásra kész állapotban a kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten legfeljebb 8 órán át bizonyítottan fennmarad (lásd 6.6 pont).

Mikrobiológiai szempontból, hacsak a felbontás/feloldás/hígítás módszere nem zárja ki eleve a mikrobiológiai kontamináció kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni.

Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

8 ml-es, elasztomer dugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üveg, ami 100 mg sziltuximabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

30 ml-es, elasztomer dugóval, rollnizott alumínium kupakkal és lepattintható kupakkal lezárt, I. típusú üveg, ami 400 mg sziltuximabot tartalmaz. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó utasítások

- Aszeptikus technikát kell alkalmazni.
- Számolja ki az adagot, a szükséges feloldott SYLVANT oldat teljes térfogatát, valamint a szükséges injekciós üvegek számát. Az elkészítéshez javasolt tű 21 G-s, 1½ hüvelykes (38 mm). Az infúziós zsák (250 ml) 5%-os glükózt kell tartalmazzon, és polivinilkloridból (PVC) vagy poliolefinből (PO) vagy polipropilénből (PP) vagy polietilénből (PE) kell készülni. Alternatívaként PE tartály használható.
- Hagyja, hogy a SYLVANT-ot tartalmazó injekciós üveg(ek) megközelítőleg 30 perc alatt szobahőmérsékletűre (15°C - 25°C) melegedjenek. A SYLVANT-nak az elkészítés ideje alatt szobahőmérsékleten kell maradnia.

Minden 100 mg-os injekciós üveg tartalmát 5,2 ml, egyszer használatos, injekcióhoz való vízben kell feloldani, hogy 20 mg/ml-es oldat keletkezzen.

Minden 400 mg-os injekciós üveg tartalmát 20 ml, egyszer használatos, injekcióhoz való vízben kell feloldani, hogy 20 mg/ml-es oldat keletkezzen.

- A por feloldódásának elősegítése érdekében óvatosan forgassa körbe-körbe (NE RÁZZA, NE ÖRVÉNYELTESSE ÉS NE FORGASSA KÖRBE ERŐSEN) az oldatot tartalmazó injekciós üveget. Ne szívja ki addig a tartalmát, amíg az összes por teljesen fel nem oldódik. A por 60 percen belül fel kell oldódjon. Az adag elkészítése előtt nézze meg az injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. Ne alkalmazza, ha nem átlátszó, vagy ha szemcsés anyagot tartalmaz és/vagy elszíneződött!
- Steril, 5%-os glükóz oldattal 250 ml-es össztérfogatra hígítsa fel az elkészített SYLVANT oldatot úgy, hogy egy 5%-os glükózt tartalmazó, 250 ml-es infúziós zsákból a feloldott SYLVANT térfogatával egyező mennyiséget szív ki. Lassan adja be a 250 ml-es infúziós zsákba az elkészített SYLVANT oldat teljes mennyiségét. Óvatosan keverje össze.
- Az elkészített oldatot az infúziós zsákba történő bejuttatása előtt legfeljebb 2 órán át szabad tárolni. Az infúzió beadását az elkészített oldatnak az infúziós zsákba történő befecskendezését követő 6 órán belül be kell fejezni. A hígított oldatot egy 0,2 mikronos, beépített polieterszulfon (PES) szűrőt tartalmazó, poliuretán (PU), vagy PVC, vagy PE bevonatú szereléken keresztül 1 óra alatt kell beadni. A SYLVANT nem tartalmaz tartósítószert. Ezért az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható.

- Nem végeztek fizikai és biokémiai vizsgálatokat annak értékelésére, hogy adható-e a SYLVANT más gyógyszerekkel egyidejűleg. Ne infundálja a SYLVANT-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel egyidejűleg.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
EU/1/14/928/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. május 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. április 2.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Egyesült Államok

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írország

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

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
St. Louis, MO 63134-3116
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra

hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
sziltuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg sziltuximab injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.
400 mg sziltuximab injekciós üvegenként. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és szacharóz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás és hígítás után intravénás infúzió.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

SYLVANT 100 mg por koncentrátumhoz
SYLVANT 400 mg por koncentrátumhoz
sziltuximab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

SYLVANT 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

sziltuximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SYLVANT beadása előtt
3. Hogyan adják be a SYLVANT-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SYLVANT-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT?

A SYLVANT egy olyan gyógyszer, ami egy sziltuximab nevű hatóanyagot tartalmaz.

A sziltuximab egy monoklonális antitest (egy speciális fehérje típus), ami szelektíven kötődik egy, a szervezetben lévő antigénhez (egy célfehérje), amit interleukin-6-nak (IL-6) neveznek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a SYLVANT?

A SYLVANT-ot a multicentrikus (több gócú) Castleman-betegség (MCD) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtt betegeknél, akiknek nincs emberi immunhiány vírus (humán immundeficiencia vírus - HIV) és humán herpeszvírus-8 (HHV-8) fertőzésük.

A multicentrikus Castleman-betegség a szervezetben lévő nyirokcsomók jóindulatú daganatos (nem rákos daganat) jellegű növekedését okozza. A betegség tünetei közé tartozhat a fáradtság, az éjszakai izzadás, a bizsergő érzés és az étvágytalanság.

Hogyan hat a SYLVANT?

A multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegek túl sok IL-6-ot termelnek, és az elképzelések szerint ez hozzájárul a nyirokcsomókban lévő bizonyos sejtek kóros növekedéséhez. Az IL-6-hoz kötődve a sziltuximab gátolja annak aktivitását, és leállítja a kóros sejtnövekedést. Ez segít csökkenteni az érintett nyirokcsomók méretét, ami csökkenti a betegség tüneteit, és segítenie kell Önnek abban, hogy elvégezze a szokásos napi feladatait.

2. Tudnivalók a SYLVANT beadása előtt

Nem kaphat SYLVANT-ot, ha:

súlyosan allergiás a sziltuximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a SYLVANT-ot, ha:

- aktuálisan fertőzése van – erre azért van szükség, mert a SYLVANT csökkentheti Önnek azt a képességét, hogy észlelje a fertőzéseket vagy küzdjön azok ellen, és a fertőzések súlyosabbá válhatnak.
- védőoltás beadása esedékes Önnél, vagy lehet, hogy kapnia kell egyet a közeljövőben – erre azért van szükség, mert bizonyos oltóanyagokat nem szabad a SYLVANT-tal együtt adni.
- magas a zsírszint a vérben (hipertrigliceridémia) – ennek az az oka, hogy a SYLVANT növelheti ezek szintjét. Kezelőorvosa gyógyszereket írhat fel ennek kezelésére.
- olyan betegsége van, mint például a gyomorfekély vagy a divertikulitisz, amely növelheti a gyomor vagy a bél átfürödésének kockázatát (emésztőrendszeri perforáció). Az ilyen átfürödés kialakulásának tünetei közé tartozik az egyre súlyosbodó hasi fájdalom, hányinger, a székletürítési szokások megváltozása és a láz – ha ezek bármelyike kialakul Önnél, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- májbetegsége van, vagy a máj működését mutató vérvizsgálat eredményeiben változások vannak. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt és az Ön májműködését.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a SYLVANT beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Allergiás reakciók

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnek az infúzió alatt vagy után súlyos allergiás reakciója van. A tünetek közé tartozik: a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, az erős szédülés vagy a szédélges, az ajkak feldagadása vagy a bőrkiütés.

Fertőzések

Nagyobb valószínűséggel kaphat fertőzést, amíg Önt SYLVANT-tal kezelik.

Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés („szepszisnek” is nevezik).

Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a SYLVANT-kezelés alatt bármilyen, fertőzésre utaló tünete jelentkezik. A tünetek közé tartoznak: köhögés, influenzaszerű tünetek, rossz közérzet, vörös vagy forró bőr, láz. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa azonnal leállítja az Ön SYLVANT-kezelését.

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, hogy a SYLVANT biztonságos és hatásos-e ebben a populációban, ezért a SYLVANT-ot nem szabad gyermekeknek és serdülőknek adni.

Egyéb gyógyszerek és a SYLVANT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- az asztma kezelésére alkalmazott teofillin,
- a warfarin, ami egy vérhígító,
- a szervátültetés alatt és után alkalmazott ciklosporin,
- a terhesség megelőzésére alkalmazott, szájon át szedhető fogamzásgátlók.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a SYLVANT beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A SYLVANT alkalmazása terhesség alatt nem javasolt. Nem ismert, hogy a SYLVANT hatással lehet-e a gyermekre vagy a terhes vagy szoptató nőre.
- A SYLVANT-kezelés alatt és a kezelése befejezése után 3 hónapig tilos teherbe esnie! Ezalatt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.
- Bizonyos esetekben, ha Ön terhes, és a multicentrikus Castleman-betegség miatt kezelésre van szüksége, kezelőorvosa mérlegelheti, hogy a SYLVANT adásának az Ön egészségére gyakorolt előnye meghaladja a meg nem született gyermekére ható, lehetséges kockázatokat, beleértve a fertőzés fokozott kockázatát, és bizonyos védőoltások alkalmazását is olyan kisgyermeknél, akik olyan anyáktól születtek, akik a terhesség alatt SYLVANT-ot kaptak.
- Nem ismert, hogy a SYLVANT bejut-e az anyatejbe. Ön és kezelőorvosa el kell döntse, hogy folytatja-e a SYLVANT-ot, vagy szoptat, és abbahagyja a SYLVANT-ot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a SYLVANT befolyásolja az Ön gépjármű-, kerékpárvezetéshez vagy bármilyen szerszám vagy gép kezeléséhez szükséges képességeit.

A SYLVANT poliszorbátot tartalmaz 80

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,09 mg/kg-nak. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be a SYLVANT-ot?

A SYLVANT-ot kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek, kizárólag kórházban vagy egy ambulancián.

- A javasolt adag testtömeg-kilogrammonként 11 milligramm, 3 hetente egyszer adva.
- A SYLVANT-ot „intravénás infúzió” formájában fogják beadni (becsepegtetik egy vénába, rendszerint a karjába).
- Lassan, 1 óra alatt fogják beadni.
- A SYLVANT infúzió ideje alatt ellenőrizni fogják Önnél a mellékhatásokat.
- Addig fogja kapni a kezelést, amíg Ön és kezelőorvosa meg nem egyeznek abban, hogy Önnél a kezelés már nem jár majd további előnyökkel.

Ha az előírtnál több SYLVANT-ot kapott

Mivel ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Ha úgy gondolja, hogy túl sok SYLVANT-ot kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Nem ismert, milyen lehetséges mellékhatásai lehetnek a túl sok SYLVANT beadásának.

Ha abbahagyja a SYLVANT-kezelést

Nem szabad úgy abbahagynia a SYLVANT alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő.

Azonnal szőljon kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, mert lehet, hogy le kell állítania a kezelést:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció – a tünetek közé tartozhat: a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, az erős szédülés vagy a szédelés, az ajkak feldagadása vagy a bőrkütiés.

A további mellékhatások közé tartozik:

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának leesése (neutropénia),
- a vérlemezkék számának leesése (trombocitopénia),
- viszketés,
- bőrkütiés, viszkető bőrkütiés (ekcéma),
- magas zsírszint a vérben (hipertrigliceridémia),
- magas a „húgsav” szintje a vérben, ami köszvényt okozhat,
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények,
- a karok, lábak, nyak vagy az arc feldagadása,
- magas vérnyomás,
- légúti fertőzés – például az orré, a melléküregeké vagy a toroké,
- húgyúti fertőzés,
- meghűlés,
- torokfájás,
- hasfájás vagy kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, hasmenés, gyomorégés, fekélyek (sebek) a szájüregben, hányinger, hányás,
- szédülés,
- fejfájás,
- ízületi fájdalom, kar- vagy láb fájás,
- testtömeg-növekedés.

Gyakori: (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas koleszterinszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SYLVANT-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza, ha a feloldást követően nem átlátszó, vagy ha szemcsés anyagot tartalmaz az oldat és/vagy elszíneződöttnek látszik!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SYLVANT?

- A készítmény hatóanyaga a sziltuximab. Minden egyszer használatos injekciós üveg 100 mg sziltuximabot tartalmaz. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok) a hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és szacharóz.

Milyen a SYLVANT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A SYLVANT koncentrátum oldatos infúzióhoz egy üveg injekciós üvegben kerül forgalomba, ami fagyasztva szárított fehér port tartalmaz (por koncentrátumhoz).
- A SYLVANT 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

1. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Számolja ki az adagot, a szükséges feloldott SYLVANT oldat teljes térfogatát, valamint a szükséges injekciós üvegek számát. Az elkészítéshez javasolt tű 21 G-s, 1½ hüvelykes (38 mm). Az infúziós zsák (250 ml) 5%-os glükózt kell tartalmazzon, és polivinilkloridból (PVC) vagy poliolefinből (PO) vagy polipropilénből (PP) vagy polietilénből (PE) kell készülni. Alternatívaként PE tartály használható.
3. Hagyja, hogy a SYLVANT-ot tartalmazó injekciós üveg(ek) megközelítőleg 30 perc alatt szobahőmérsékletűre (15°C - 25°C) melegedjenek. A SYLVANT-nak az elkészítés ideje alatt szobahőmérsékleten kell maradnia. Minden injekciós üveg tartalmát 5,2 ml, egyszer használatos, injekcióhoz való vízben kell feloldani, hogy 20 mg/ml-es oldat keletkezzen.

4. A por feloldódásának elősegítése érdekében óvatosan forgassa körbe-körbe (NE RÁZZA, NE ÖRVÉNYELTESSE ÉS NE FORGASSA KÖRBE ERŐSEN) az oldatot tartalmazó injekciós üveget. Ne szívja ki addig a tartalmát, amíg az összes por teljesen fel nem oldódik. A por 60 percen belül fel kell oldódjon. Az adag elkészítése előtt nézze meg az injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. Ne alkalmazza, ha nem átlátszó, vagy ha szemcsés anyagot tartalmaz és/vagy elszíneződött!
5. Steril, 5%-os glükóz oldattal 250 ml-es osztérfogatra hígítsa fel az elkészített SYLVANT oldatot úgy, hogy egy 5%-os glükózt tartalmazó, 250 ml-es infúziós zsákból a feloldott SYLVANT térfogatával egyező mennyiséget szív ki. Lassan adja be a 250 ml-es infúziós zsákba az elkészített SYLVANT oldat teljes mennyiségét. Óvatosan keverje össze.
6. Az elkészített oldatot az infúziós zsákba történő bejuttatása előtt legfeljebb 2 órán át szabad tárolni. Az infúzió beadását az elkészített oldatnak az infúziós zsákba történő befecskendezését követő 6 órán belül be kell fejezni. A hígított oldatot egy 0,2 mikronos, beépített poliéterszulfon (PES) szűrőt tartalmazó poliuretán (PU), vagy PVC vagy PE bevonatú szereléken keresztül 1 óra alatt kell beadni. A SYLVANT nem tartalmaz tartósítószer. Ezért az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható.
7. Nem végeztek fizikai és biokémiai vizsgálatokat annak értékelésére, hogy adható-e a SYLVANT más gyógyszerekkel egyidejűleg. Ne infundálja a SYLVANT-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel egyidejűleg.
8. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

SYLVANT 400 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

sziltuximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SYLVANT beadása előtt
3. Hogyan adják be a SYLVANT-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SYLVANT-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a SYLVANT?

A SYLVANT egy olyan gyógyszer, ami egy sziltuximab nevű hatóanyagot tartalmaz.

A sziltuximab egy monoklonális antitest (egy speciális fehérje típus), ami szelektíven kötődik egy, a szervezetben lévő antigénhez (egy célfehérje), amit interleukin-6-nak (IL-6) neveznek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a SYLVANT?

A SYLVANT-ot a multicentrikus (több gócú) Castleman-betegség (MCD) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtt betegeknél, akiknek nincs emberi immunhiány vírus (humán immundeficiencia vírus - HIV) és humán herpeszvírus-8 (HHV-8) fertőzésük.

A multicentrikus Castleman-betegség a szervezetben lévő nyirokcsomók jóindulatú daganatos (nem rákos daganat) jellegű növekedését okozza. A betegség tünetei közé tartozhat a fáradtság, az éjszakai izzadás, a bizsergő érzés és az étvágytalanság.

Hogyan hat a SYLVANT?

A multicentrikus Castleman-betegségben szenvedő betegek túl sok IL-6-ot termelnek, és az elképzelések szerint ez hozzájárul a nyirokcsomókban lévő bizonyos sejtek kóros növekedéséhez. Az IL-6-hoz kötődve a sziltuximab gátolja annak aktivitását, és leállítja a kóros sejtnövekedést. Ez segít csökkenteni az érintett nyirokcsomók méretét, ami csökkenti a betegség tüneteit, és segítenie kell Önnek abban, hogy elvégezze a szokásos napi feladatait.

2. Tudnivalók a SYLVANT beadása előtt

Nem kaphat SYLVANT-ot, ha:

súlyosan allergiás a sziltuximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a SYLVANT-ot, ha:

- aktuálisan fertőzése van – erre azért van szükség, mert a SYLVANT csökkentheti Önnek azt a képességét, hogy észlelje a fertőzéseket vagy küzdjön azok ellen, és a fertőzések súlyosabbá válhatnak.
- védőoltás beadása esedékes Önnél, vagy lehet, hogy kapnia kell egyet a közeljövőben – erre azért van szükség, mert bizonyos oltóanyagokat nem szabad a SYLVANT-tal együtt adni.
- magas a zsírszint a vérben (hipertrigliceridémia) – ennek az az oka, hogy a SYLVANT növelheti ezek szintjét. Kezelőorvosa gyógyszereket írhat fel ennek kezelésére.
- olyan betegsége van, mint például a gyomorfekély vagy a divertikulitisz, amely növelheti a gyomor vagy a bél átfúródásának a kockázatát (emésztőrendszeri perforáció). Az ilyen átfúródás kialakulásának tünetei közé tartozik az egyre súlyosbodó hasi fájdalom, hányinger, a székletürítési szokások megváltozása és a láz – ha ezek bármelyike kialakul Önnél, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- májbetegsége van, vagy a máj működését mutató vérvizsgálat eredményeiben változások vannak. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt és az Ön májműködését.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a SYLVANT beadása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Allergiás reakciók

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnek az infúzió alatt vagy után súlyos allergiás reakciója van. A tünetek közé tartozik: a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, az erős szédülés vagy a szédélgs, az ajkak feldagadása vagy a bőrkiütés.

Fertőzések

Nagyobb valószínűséggel kaphat fertőzést, amíg Önt SYLVANT-tal kezelik.

Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés („szepszisnek” is nevezik).

Haladéktalanul közölje a kezelőorvosával, ha a SYLVANT-kezelés alatt bármilyen, fertőzésre utaló tünete jelentkezik. A tünetek közé tartoznak: köhögés, influenzaszerű tünetek, rossz közérzet, vörös vagy forró bőr, láz. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa azonnal leállítja az Ön SYLVANT-kezelését.

Gyermekek és serdülők

Nem ismert, hogy a SYLVANT biztonságos és hatásos-e ebben a populációban, ezért a SYLVANT-ot nem szabad gyermekeknek és serdülőknek adni.

Egyéb gyógyszerek és a SYLVANT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- az asztma kezelésére alkalmazott teofillin,
- a warfarin, ami egy vérhígító,
- a szervátültetés alatt és után alkalmazott ciklosporin,
- a terhesség megelőzésére alkalmazott, szájon át szedhető fogamzásgátlók.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a SYLVANT beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- A SYLVANT alkalmazása terhesség alatt nem javasolt. Nem ismert, hogy a SYLVANT hatással lehet-e a gyermekre vagy a terhes vagy szoptató nőre.

- A SYLVANT-kezelés alatt és a kezelése befejezése után 3 hónapig tilos teherbe esnie! Ezalatt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.
- Bizonyos esetekben, ha Ön terhes, és a multicentrikus Castleman-betegség miatt kezelésre van szüksége, kezelőorvosa mérlegelheti, hogy a SYLVANT adásának az Ön egészségére gyakorolt előnye meghaladja a meg nem született gyermekére ható, lehetséges kockázatokat, beleértve a fertőzés fokozott kockázatát, és bizonyos védőoltások alkalmazását is olyan kisgyermekeknél, akik olyan anyáktól születtek, akik a terhesség alatt SYLVANT-ot kaptak.
- Nem ismert, hogy a SYLVANT bejut-e az anyatejbe. Ön és kezelőorvosa el kell döntse, hogy folytatja-e a SYLVANT-ot, vagy szoptat, és abbahagyja a SYLVANT-ot.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a SYLVANT befolyásolja az Ön gépjármű-, kerékpárvezetéshez vagy bármilyen szerszám vagy gép kezeléséhez szükséges képességeit.

A SYLVANT poliszorbátot tartalmaz 80

Ez a gyógyszer 3,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 400 mg-os injekciós üvegenként, ami megfelel 0,09 mg/kg-nak. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be a SYLVANT-ot?

A SYLVANT-ot kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek, kizárólag kórházban vagy egy ambulancián.

- A javasolt adag testtömeg-kilogrammonként 11 milligramm, 3 hetente egyszer adva.
- A SYLVANT-ot „intravénás infúzió” formájában fogják beadni (becsepegtetik egy vénába, rendszerint a karjába).
- Lassan, 1 óra alatt fogják beadni.
- A SYLVANT infúzió ideje alatt ellenőrizni fogják Önnél a mellékhatásokat.
- Addig fogja kapni a kezelést, amíg Ön és kezelőorvosa meg nem egyeznek abban, hogy Önnél a kezelés már nem jár majd további előnyökkel.

Ha az előírtnál több SYLVANT-ot kapott

Mivel ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, nem valószínű, hogy túl sokat kapna. Ha úgy gondolja, hogy túl sok SYLVANT-ot kapott, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Nem ismert, milyen lehetséges mellékhatásai lehetnek a túl sok SYLVANT beadásának.

Ha abbahagyja a SYLVANT-kezelést

Nem szabad úgy abbahagynia a SYLVANT alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezzel a gyógyszerrel az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, mert lehet, hogy le kell állítania a kezelést:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció – a tünetek közé tartozhat: a nehézlégzés, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, az erős szédülés vagy a szédelés, az ajkak feldagadása vagy a bőrkkiütés.

A további mellékhatások közé tartozik:

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek számának leesése (neutropénia),
- a vérlemezék számának leesése (trombocitopénia),
- viszketés,
- bőrkiütés, viszkető bőrkiütés (ekcéma),
- magas zsírszint a vérben (hipertrigliceridémia),
- magas a „húgysav” szintje a vérben, ami köszvényt okozhat,
- kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények,
- a karok, lábak, nyak vagy az arc feldagadása,
- magas vérnyomás,
- légúti fertőzés – például az orr, a melléküregek vagy a torok,
- húgyúti fertőzés,
- megfázás,
- torokfájás,
- hasfájás vagy kellemetlen érzés a hasban, székrekedés, hasmenés, gyomorégés, fekélyek (sebek) a szájüregben, hányinger, hányás,
- szédülés,
- fejfájás,
- ízületi fájdalom, kar- vagy lábfájás,
- testtömeg-növekedés.

Gyakori: (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas koleszterinszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a SYLVANT-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza, ha a feloldást követően nem átlátszó, vagy ha szemcsés anyagot tartalmaz az oldat és/vagy elszíneződöttnek látszik!

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a SYLVANT?

- A készítmény hatóanyaga a sziltuximab. Minden egyszer használatos injekciós üveg 400 mg sziltuximabot tartalmaz. A feloldást követően az oldat 20 mg sziltuximabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok) a hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 és szacharóz.

Milyen a SYLVANT külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A SYLVANT koncentrátum oldatos infúzióhoz egy üveg injekciós üvegben kerül forgalomba, ami fagyasztva szárított fehér port tartalmaz (por koncentrátumhoz).
- A SYLVANT 1 injekciós üveget tartalmazó kiserelésben kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

1. Aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Számolja ki az adagot, a szükséges feloldott SYLVANT oldat teljes térfogatát, valamint a szükséges injekciós üvegek számát. Az elkészítéshez javasolt tű 21 G-s, 1½ hüvelykes (38 mm). Az infúziós zsák (250 ml) 5%-os glükózt kell tartalmazzon, és polivinilkloridból (PVC) vagy poliolefinből (PO) vagy polipropilénből (PP) vagy polietilénből (PE) kell készüljön. Alternatívaként PE tartály használható.
3. Hagyja, hogy a SYLVANT-ot tartalmazó injekciós üveg(ek) megközelítőleg 30 perc alatt szobahőmérsékletűre (15°C - 25°C) melegedjenek. A SYLVANT-nak az elkészítés ideje alatt szobahőmérsékleten kell maradnia. Minden injekciós üveg tartalmát 20,0 ml, egyszer használatos, injekcióhoz való vízben kell feloldani, hogy 20 mg/ml-es oldat keletkezzen.

4. A por feloldódásának elősegítése érdekében óvatosan forgassa körbe-körbe (NE RÁZZA, NE ÖRVÉNYELTESSE ÉS NE FORGASSA KÖRBE ERŐSEN) az oldatot tartalmazó injekciós üveget. Ne szívja ki addig a tartalmát, amíg az összes por teljesen fel nem oldódik. A por 60 percen belül fel kell oldódjon. Az adag elkészítése előtt nézze meg az injekciós üveget, hogy nem tartalmaz-e szemcsés anyagot és nem színeződött-e el. Ne alkalmazza, ha nem átlátszó, vagy ha szemcsés anyagot tartalmaz és/vagy elszíneződött!
5. Steril, 5%-os glükóz oldattal 250 ml-es osztérfogatra hígítsa fel az elkészített SYLVANT oldatot úgy, hogy egy 5%-os glükózt tartalmazó, 250 ml-es infúziós zsákból a feloldott SYLVANT térfogatával egyező mennyiséget szív ki. Lassan adja be a 250 ml-es infúziós zsákba az elkészített SYLVANT oldat teljes mennyiségét. Óvatosan keverje össze.
6. Az elkészített oldatot az infúziós zsákba történő bejuttatása előtt legfeljebb 2 órán át szabad tárolni. Az infúzió beadását az elkészített oldatnak az infúziós zsákba történő befecskendezését követő 6 órán belül be kell fejezni. A hígított oldatot egy 0,2 mikronos, beépített poliéterszulfon (PES) szűrőt tartalmazó, poliuretán (PU) vagy PVC vagy PE bevonatú szereléken keresztül 1 óra alatt kell beadni. A SYLVANT nem tartalmaz tartósítószer. Ezért az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható.
7. Nem végeztek fizikai és biokémiai vizsgálatokat annak értékelésére, hogy adható-e a SYLVANT más gyógyszerekkel egyidejűleg. Ne infundálja a SYLVANT-ot ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel egyidejűleg.
8. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.