

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát
SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna jednorazová injekčná liekovka obsahuje 100 mg siltuximabu prášku na infúzny koncentrát. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu v ml.

SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát

Jedna jednorazová injekčná liekovka obsahuje 400 mg siltuximabu prášku na infúzny koncentrát. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu v ml.

Siltuximab je chimérická (ľudsko-myšia) monoklonová protilátka typu imunoglobulín G1κ (IgG1κ), ktorá je produkovaná v bunkovej línii ováriálnych buniek čínskeho škrečka (CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Liek má formu lyofilizovaného bieleho prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SYLVANT je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s multicentrickou Castlemanovou chorobou (MCD, z angl. multicentric Castleman's disease), ktorí nie sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) ani ľudským herpetickým vírusom 8 (HHV-8).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek má podávať kvalifikovaný zdravotnícky personál a pod náležitým lekársym dohľadom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná počas 1 hodiny vo forme intravenózneho infúzie podávanej každé 3 týždne až do zlyhania liečby.

Kritériá liečby

Hematologické laboratorné vyšetrenia sa majú urobiť pred každou dávkou SYLVANTu počas prvých 12 mesiacov, a potom každý tretí dávkovací cyklus. Pred podaním infúzie má predpisujúci lekár zvážiť oddialenie liečby, ak nie sú splnené kritériá liečby uvedené v tabuľke 1. Zníženie dávky sa neodporúča.

Tabuľka 1: Kritériá liečby

Laboratórny parameter	Požiadavky pred prvým podaním SYLVANTu	Kritériá opakovanej liečby
Absolútny počet neutrofilov	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Počet trombocytov	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobín ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a U pacientov s MCD môže SYLVANT zvyšovať hladiny hemoglobínu.

Liečba SYLVANTom sa nemá poskytnúť, ak má pacient závažnú infekciu alebo akúkoľvek závažnú nehematologickú toxicitu a môže sa obnoviť pri rovnakom dávkovaní po zotavení.

Ak sa u pacienta rozvinie závažná reakcia súvisiaca s infúziou, anafylaxia, závažná alergická reakcia alebo syndróm z uvoľnenia cytokínov súvisiaci s infúziou, má sa ďalšie podávanie SYLVANTu prerušiť. Ukončenie podávania tohto lieku sa má zvážiť, ak počas prvých 48 týždňov došlo k viac ako 2 oddialeniam dávky kvôli toxicite súvisiacej s liečbou.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne významnejšie s vekom súvisiace rozdiely vo farmakokinetike (FK) alebo v bezpečnostnom profile. Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie, ktoré by hodnotili FK siltuximabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť siltuximabu u detí vo veku 17 rokov a mladších neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Siltuximab sa musí podávať ako intravenózna infúzia.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Súbežné závažné aktívne infekcie

Pred podaním SYLVANTu sa majú liečiť infekcie, vrátane lokalizovaných infekcií. Počas klinických štúdií sa pozorovali závažné infekcie, vrátane pneumónie a sepsy (pozri časť 4.8).

V klinickej štúdii sa hypoglobulinémia pozorovala u 4 až 11,3 % pacientov.

Pokles celkových hladín IgG, IgA alebo IgM pod hranicu normy sa pozoroval v rozsahu 4 až 11 % pacientov v štúdii s MCD (Štúdia 1).

Zo všetkých klinických štúdií so SYLVANTom boli vylúčení pacienti s klinicky významnými infekciami, vrátane tých, u ktorých bol pozitívny povrchový antigén hepatitídy B. Boli hlásené dva

případy reaktivácie vírusu hepatitídy B, keď sa SYLVANT podával súbežne s vysokou dávkou dexametazónu a bortezomibom, melfalanom a prednizónom pacientom s mnohopočetným myelómom.

SYLVANT môže maskovať prejavy a príznaky akútneho zápalu, vrátane potlačenia horúčky a reaktantov akútnej fázy, napríklad C-reaktívny proteín (CRP). Preto majú predpisujúci lekári starostlivo sledovať liečených pacientov, aby mohli odhaliť závažné infekcie.

Očkovania

Živé oslabené vakcíny sa nemajú podávať súbežne ani do 4 týždňov pred začatím liečby SYLVANTom, pretože nebola stanovená klinická bezpečnosť.

Lipidové parametre

U pacientov liečených SYLVANTom sa pozorovali zvýšenia hladín triglyceridov a cholesterolu (lipidové parametre) (pozri časť 4.8). Pacienti sa majú liečiť podľa aktuálnych klinických smerníc pre liečbu hyperlipidémie.

Reakcie súvisiace s infúziou a hypersenzitivita

Počas intravenózneho infúzie SYLVANTu sa ľahké až stredne ťažké reakcie súvisiace s infúziou môžu zlepšiť po spomalení alebo zastavení infúzie. Po odznení reakcie sa má zvážiť opätovné začatie infúzie s nižšou rýchlosťou a podanie antihistaminík, paracetamolu a kortikosteroidov. U pacientov, ktorí netolerujú infúziu po týchto úpravách, sa má liečba SYLVANTom ukončiť. Počas alebo po infúzii sa má liečba ukončiť u pacientov, ktorí majú závažné reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou (napr. anafylaxia). Liečba závažných reakcií súvisiacich s infúziou sa má riadiť podľa prejavov a príznakov reakcie. Má byť dostupný príslušný personál a lieky na liečbu anafylaxie, ak sa vyskytne (pozri časť 4.8).

Malignity

Imunomodulátory môžu zvyšovať riziko malignít. Na základe obmedzených skúseností so siltuximabom existujúce údaje nenaznačujú žiadne zvýšené riziko malignít.

Gastrointestinálna perforácia

Gastrointestinálna (GI) perforácia bola hlásená v klinických štúdiách so siltuximabom, nie však v štúdiách s MCD. Používajte opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom GI perforácie. Ihneď vyšetrite pacientov, u ktorých sa objavia príznaky, ktoré môžu súvisieť s GI perforáciou alebo jej nasvedčovať.

Porucha funkcie pečene

V klinických štúdiách boli po liečbe SYLVANTOM hlásené prechodné alebo intermitentné mierne až stredne závažné zvýšenia hladín pečeňových transamináz alebo iných testov funkcie pečene, ako je bilirubín. Pacienti liečení SYLVANTOM so známou poruchou funkcie pečene, ako aj pacienti so zvýšenými hladinami transaminázy alebo bilirubínu, majú byť sledovaní.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Z preklinických štúdií je známe, že interleukín-6 (IL-6) znižuje aktivitu cytochrómu P450 (CYP450). Naviazanie siltuximabu na bioaktívny IL-6 môže viesť k zvýšenému metabolizmu substrátov CYP450, pretože sa enzýmová aktivita CYP450 dostane do normálu. Z toho dôvodu má podávanie siltuximabu so substrátmi CYP450, ktoré majú úzky terapeutický index, potenciál zmeniť terapeutické účinky a toxicitu týchto liekov následkom pozmenenia dráh CYP450. Na začiatku alebo po ukončení liečby siltuximabom u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré sú substrátmi CYP450 a majú úzky terapeutický index, sa odporúča sledovanie účinku (napr. warfarín) alebo koncentrácie lieku (napr. cyklosporín alebo teofylín). Dávka súbežne podávaného lieku sa má upraviť podľa potreby. Účinok siltuximabu na enzýmovú aktivitu CYP450 môže pretrvávajúť niekoľko týždňov po ukončení liečby.

Predpisujúci lekári majú byť tiež opatrní pri súbežnom podávaní siltuximabu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4, u ktorých by bol pokles účinnosti neželateľný (napr. perorálna antikoncepcia).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie v tejto populácii.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po nej (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití siltuximabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách so siltuximabom nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na graviditu alebo embryofetálny vývin (pozri časť 5.3). Siltuximab sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Siltuximab sa má podávať gravidným ženám, iba ak prínos zjavne prevýši riziko.

V štúdiách s opicami sa pozorovalo, že siltuximab prechádza placentou, ako je to aj v prípade iných protilátok proti imunoglobulínu G. Následne môže byť u detí narodeným ženám liečeným siltuximabom zvýšené riziko infekcie a pri podávaní živých vakcín týmto deťom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa siltuximab vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu siltuximabom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky siltuximabu na fertilitu sa u ľudí nehodnotili. Dostupné predklinické údaje nenaznačujú účinok liečby siltuximabom na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Siltuximab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách s Castlemanovou chorobou (CD) boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami: infekcie (vrátane infekcie horných dýchacích ciest), pruritus, vyrážka, artralgia a diarea s výskytom u > 20 % pacientov liečených siltuximabom. Najzávažnejšia nežiaduca reakcia súvisiaca s použitím siltuximabu bola anafylaktická reakcia.

Celkový základ hodnotenia bezpečnosti tvoria údaje od všetkým pacientov liečených siltuximabom v monoterapii (n = 370).

Tabuľka 2 zobrazuje frekvencie identifikovaných nežiaducich reakcií u 87 pacientov s MCD (Štúdia 1, Štúdia 2 a Štúdia 3) liečených odporúčanou dávkou 11 mg/kg každé 3 týždne (podrobnosti sú uvedené v časti 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 2 uvádza zoznam nežiaducich reakcií pozorovaných u pacientov s MCD liečených siltuximabom v odporúčanej dávke 11 mg/kg každé 3 týždne. V rámci triedy orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú podľa frekvencie použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených siltuximabom v klinických štúdiách s MCD^a

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	
veľmi časté	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, nazofaryngitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
veľmi časté	Neutropénia, trombocytopenia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté	Anafylaktická reakcia
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
veľmi časté	Hypertriglyceridémia, hyperurikémia
Časté	Hypercholesterolémia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	Závrat, bolesť hlavy
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
veľmi časté	Orofaryngeálna bolesť
<i>Poruchy ciev</i>	
veľmi časté	Hypertenzia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	Nauzea, abdominálna bolesť, vracanie, zápcha, diareja, gastroezofageálny reflux, vredy v ústach
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	Vyrážka, pruritus, ekzém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
veľmi časté	Artralgia, bolesť v končatinách
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
veľmi časté	Porucha funkcie obličiek
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
veľmi časté	Lokalizovaný edém
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
veľmi časté	Zvýšenie hmotnosti

^a Všetci pacienti s CD liečení siltuximabom v odporúčanej dávke 11 mg/kg každé 3 týždne [vrátane preverených pacientov (N = 87)]

Reakcie súvisiace s infúziou a hypersenzitivita

V klinických štúdiách sa siltuximab spájal s reakciami súvisiacimi s infúziou a hypersenzitivitou u 5,1 % (závažná reakcia u 0,8 %) pacientov liečených siltuximabom v monoterapii.

V dlhotrvajúcej liečbe pacientov s MCD siltuximabom v odporúčanej dávke 11 mg/kg každé 3 týždne, sa reakcie súvisiace s infúziou alebo reakcie z precitlivivosti vyskytli s frekvenciou 6,3 % (1,3 % pre vážne reakcie).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené prípady predávkovania. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich účinkov a má sa okamžite začať s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC11.

Mechanizmus účinku

Siltuximab je ľudsko-myšia chimérická monoklonálna protilátka, ktorá tvorí vysoko afinitné, stabilné komplexy s rozpustnými bioaktívnymi formami ľudského IL-6. Siltuximab bráni väzbe ľudského IL-6 na rozpustné aj na membránovo viazané receptory IL-6 (IL-6R), čím inhibuje tvorbu hexamérneho signálneho komplexu s proteínom gp130 na povrchu bunky. Interleukín-6 je pleiotropný prozápalový cytokín produkovaný rôznymi typmi buniek, vrátane T-buniek a B-buniek, lymfocytov, monocytov a fibroblastov ako aj malígnych buniek. Dokázalo sa, že IL-6 sa podieľa na rôznych normálnych fyziologických procesoch, ako je indukcia sekrécie imunoglobulínov, spustenie syntézy proteínov akútnej fázy v pečeni a stimulácia hematopoietických prekursorov bunkovej proliferácie a diferenciácie. Nadprodukcia IL-6 pri chronických zápalových ochoreniach a malignitách súvisela s anémiou a kachexiou a predpokladá sa, že zohráva ústrednú úlohu pri stimulácii proliferácie plazmatických buniek a systémových prejavoch u pacientov s CD.

Farmakodynamické účinky

In vitro siltuximab v závislosti od dávky inhiboval rast IL-6-závislej myšej plazmacytómovej bunkovej línie v reakcii na ľudský IL-6. V kultúrach ľudských hepatómových buniek siltuximab inhiboval od dávky závislou mierou IL-6 stimulovanú produkciu proteínu akútnej fázy – sérového amyloidu A. Podobne v kultúrach buniek ľudského Burkittovho B-lymfómu siltuximab inhiboval od dávky závislou mierou produkciu proteínu imunoglobulínu M v reakcii na IL-6.

Biomarkery

Zistilo sa, že IL-6 stimuluje expresiu C-reaktívneho proteínu (CRP) počas akútnej fázy. Mechanizmom účinku siltuximabu je neutralizácia bioaktivity IL-6, čo možno zmerať nepriamo supresiou CRP. Liečba MCD siltuximabom vedie k rýchlemu a trvalému poklesu koncentrácie CRP v sére. Počas liečby sa nemá meranie koncentrácie IL-6 v sére alebo v plazme použiť ako farmakodynamický marker, pretože komplexy siltuximabom neutralizovaných protilátok na IL-6 interferujú s aktuálnymi imunologickými metódami kvantifikácie IL-6.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia 1

Multinárrodná, randomizovaná (2:1), dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 2 bola uskutočnená na stanovenie účinnosti a bezpečnosti siltuximabu (11 mg/kg každé 3 týždne) v porovnaní s placebom v kombinácii s najlepšou podpornou liečbou u pacientov s MCD. Liečba pokračovala až do zlyhania liečby (definované ako progresia ochorenia na základe nárastu príznakov, rádiologickej progresie alebo zhoršenia výkonnostného stavu) alebo neakceptovateľnej toxicity. Celkovo bolo randomizovaných a liečených 79 pacientov so symptomatickým MCD. Medián veku bol 47 rokov (rozsah 20-74) v skupine so siltuximabom a 48 rokov (rozsah 27-78) v skupine s placebom. Do skupiny s placebom bolo zaradených viac mužov (85 % v skupine s placebom verzus 56 % v skupine so siltuximabom). Východisková hodnota skóre výkonnostného stavu ECOG (0/1/2) bola 42 %/45 %/13 % v skupine so siltuximabom a 39 %/62 %/0 % v skupine s placebom, v tomto poradí. V úvode 55 % pacientov v skupine so siltuximabom a 65 % pacientov v skupine s placebom dostalo predchádzajúcu systémovú liečbu MCD a 30 % pacientov v skupine so siltuximabom a 31 % v skupine s placebom užívalo kortikosteroidy. Histologický podtyp bol podobný v oboch liečených skupinách, 33 % hyalínne-vaskulárny podtyp, 23 % plazmacytický podtyp a 44 % zmiešaný podtyp.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola trvalá nádorová a symptomatická odpoveď definovaná ako odpoveď nádoru posúdená nezávislým hodnotiteľom a kompletne zmiznutie alebo stabilizácia prospektívne sledovaných príznakov MCD, najmenej 18 týždňov pred zlyhaním liečby.

V štúdiu 1 sa pozoroval štatisticky významný rozdiel v nezávisle posúdenom podiele trvalej nádorovej a symptomatickej odpovede v skupine so siltuximabom v porovnaní so skupinou s placebom (34 % vs. 0 %, v tomto poradí; 95 % CI: 11,1, 54,8; $p = 0,0012$). Celkový podiel odpovede nádoru bol hodnotený na základe upravených Chesonových kritérií nezávislým hodnotiteľom ako aj skúšajúcim.

Kľúčové výsledky účinnosti zo Štúdie 1 sú zhrnuté v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Koncové ukazovatele účinnosti zo štúdie 1

Koncové ukazovatele účinnosti	Siltuximab+BSC *	Placebo+BS C	P-hodnota ^a
Primárny koncový ukazovateľ účinnosti			
Trvalá nádorová a symptomatická odpoveď (nezávislé hodnotenie)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti			
Trvalá nádorová a symptomatická odpoveď (posúdenie skúšajúcim)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Najlepšia nádorová odpoveď (nezávislé hodnotenie)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Najlepšia nádorová odpoveď (posúdenie skúšajúcim)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Čas do zlyhania liečby	Nebol dosiahnutý	134 dní	0,0084; HR 0,418
Zvýšenie hemoglobínu > 15 g/l (0,9 mmol/l) v 13. týždni/populácia s hodnotiteľnou odpoveďou hemoglobínu	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Trvanie nádorovej a symptomatickej odpovede (dni) – nezávislé hodnotenie; medián (min, max)	340 (55, 676) ^b	N/A ^c	N/A
Trvalá kompletná symptomatická odpoveď ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Trvanie trvalej kompletnej symptomatickej odpovede (dni); medián (min, max)	472 (169, 762) ^e	N/A	N/A

* Najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. Best Supportive Care)

^a Upravené pre použitie kortikosteroidov v čase randomizácie.

^b V čase primárnej analýzy boli údaje od 19 z 20 pacientov s nádorovou a symptomatickou odpoveďou cenzurované z dôvodu prebiehajúcej odpovede.

^c N/A = „Nevzťahuje sa“, v skupine s placebom neboli žiadni respondéri, preto nie je trvanie relevantné.

^d Kompletná symptomatická odpoveď je definovaná ako 100 % zníženie východiskového celkového skóre príznakov MCD udržateľné najmenej 18 týždňov pred zlyhaním liečby.

^e Údaje od 11 z 13 pacientov s kompletnou symptomatickou odpoveďou boli cenzurované z dôvodu prebiehajúcej odpovede.

Prejavy a príznaky súvisiace s MCD boli prospektívne evidované. Celkové skóre všetkých príznakov (označované ako MCD-related Overall Symptom Score, t.j. celkové skóre príznakov súvisiacich s MCD) je súčet stupňov závažnosti (stupeň NCI-CTCAE) prejavov a príznakov súvisiacich s MCD [všeobecné príznaky súvisiace s MCD (únava, malátnosť, hyperhidróza, nočné potenie, horúčka, úbytok telesnej hmotnosti, anorexia, nádorová bolesť, dyspnoe a pruritus), autoimunitné javy, zadržiavanie tekutín, neuropatia a poruchy kože]. V každom liečebnom cykle bola vypočítaná percentuálna zmena prejavov a príznakov súvisiacich s MCD a skóre celkových príznakov súvisiacich s MCD oproti východiskovému stavu. Kompletná symptomatická odpoveď bola definovaná ako 100 % zníženie celkového skóre príznakov súvisiacich s MCD oproti východiskovému stavu, pretrvávajúce najmenej 18 týždňov pre zlyhaním liečby.

Odpoveď hemoglobínu bola definovaná ako zmena v 13. týždni oproti východiskovej hodnote ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l). V odpovedi hemoglobínu sa v skupine so siltuximabom v porovnaní so

skupinou s placebom pozoroval štatisticky významný rozdiel (61,3 % oproti 0 % v tomto poradí; $p = 0,0002$).

Analýzy podskupín

Analýza primárnych aj sekundárnych koncových ukazovateľov v rôznych podskupinách, vrátane veku (< 65 rokov a ≥ 65 rokov); rasy (biela a iná ako biela); regiónu (Severná Amerika, Európa, Blízky východ a Afrika a Tichomorská Ázia); užívania kortikosteroidov v úvode liečby (áno a nie); predchádzajúcej liečby (áno a nie) a histológie MCD (plazmatická a zmiešaná histológia) trvalo vykazovala liečebný účinok v prospech skupiny so siltuximabom, s výnimkou podskupiny s hyalínne-vaskulárnou formou, v ktorej žiadny pacient nedosiahol definíciu primárneho koncového ukazovateľa. V hyalínne-vaskulárnej podskupine sa dokázal trvalý liečebný účinok v prospech pacientov liečených siltuximabom vo všetkých hlavných sekundárnych koncových ukazovateľoch. Vybrané výsledky účinnosti zo Štúdie 1 v hyalínne-vaskulárnom podtype sú zhrnuté v Tabuľke 4.

Tabuľka 4: Vybrané koncové ukazovatele účinnosti pre hyalínne-vaskulárny podtyp zo štúdie 1

Koncové ukazovatele účinnosti	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95 % CI ^a
Primárny koncový ukazovateľ účinnosti			
Trvalá nádorová a symptomatická odpoveď (nezávislé hodnotenie)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A; N/A) ^b
Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti			
Trvalá nádorová a symptomatická odpoveď (posúdenie skúšajúcim)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Najlepšia nádorová odpoveď (nezávislé hodnotenie)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Najlepšia nádorová odpoveď (posúdenie skúšajúcim)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Čas do zlyhania liečby	206 dní	70 dní	(0,17; 1,13) ^c
Zvýšenie hemoglobínu > 15 g/l (0,9 mmol/L) v 13. týždni/ populácia s hodnotiteľnou odpoveďou hemoglobínu	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Trvalá kompletná symptomatická odpoveď ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

* Najlepšia podporná starostlivosť (BSC, z angl. Best Supportive Care)

^a 95 % interval spoľahlivosti pre rozdiel v podieloch

^b N/A = „Nevzťahuje sa“, neboli žiadni respondéri, preto nie je 95 % interval spoľahlivosti relevantný.

^c 95 % interval spoľahlivosti pre hazard ratio

^d Kompletná symptomatická odpoveď je definovaná ako 100 % zníženie východiskového celkového skóre príznakov MCD udržateľné najmenej 18 týždňov pred zlyhaním liečby.

Štúdia 2

Navyše ku Štúdii 1 sú výsledky účinnosti dostupné od pacientov s CD zo štúdie fázy 1 s jedným ramenom (Štúdia 2). V tejto štúdii bolo 37 pacientov s CD (35 pacientov s MCD) liečených siltuximabom.

U 16 pacientov s MCD liečených s 11 mg/kg každé 3 týždne, bol celkový podiel nádorovej odpovede podľa nezávislého hodnotenia 43,8 %, z čoho 6,3 % predstavovalo kompletnú odpoveď. Všetky nádorové odpovede boli trvalé počas > 18 týždňov. V tejto štúdii bolo 16 z 35 pacientov s MCD hyalínne-vaskulárneho podtypu; 31 % týchto pacientov malo rádiologickú odpoveď na základe nezávislého hodnotenia a u 88 % sa preukázal klinický prínos podľa definície v protokole.

Štúdia 3

Otvorená multicentrická nerandomizovaná štúdia fázy 2 hodnotila bezpečnosť a účinnosť rozšírenej liečby siltuximabom u 60 pacientov s MCD, ktorí boli predtým zaradení do Štúdie 1 (41 pacientov) alebo Štúdie 2 (19 pacientov). Medián trvania liečby siltuximabom bol 5,52 rokov (rozah: 0,8 až 10,8 rokov); viac ako 50 % pacientov dostávalo liečbu siltuximabom ≥ 5 rokov. Po mediáne

sledovania 6 rokov nezomrel ani jeden zo 60 pacientov a udržanie ochorenia pod kontrolou bolo preukázané u 58 zo 60 pacientov.

Najvyššia celková dávka v klinických štúdiách

Najvyššie celkové množstvo siltuximabu podané doteraz v klinickej štúdii bolo 2 190 mg na dávku (11 mg/kg).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so siltuximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v CD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po prvom podaní siltuximabu (dávky v rozsahu 0,9 až 15 mg/kg), sa plocha pod časovou krivkou koncentrácie (AUC) a maximálna koncentrácia v sére (C_{max}) zvyšovala úmerne s dávkou a klírens (CL) nebol závislý na dávke. Po podaní jednorazovej dávky v odporúčanom dávkovacom režime (11 mg/kg podané každé 3 týždne) bol klírens $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/deň a biologický polčas bol $16,3 \pm 4,2$ dní. Po opakovanom podaní odporúčanej dávky sa zistilo, že klírens siltuximabu na časom nemení a systémová kumulácia bola nevýrazná (kumulačný index 1,7). V súlade s biologickým polčasom po podaní prvej dávky bol rovnovážny stav koncentrácie v sére dosiahnutý do šiestej infúzie (intervaly každé 3 týždne) s priemernou ($\pm$ SD) maximálnou a minimálnou koncentráciou 332 ± 139 a 84 ± 66 mcg/ml, v tomto poradí.

Imunogenicitá

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje možnosť tvorby protilátok na liek (imunogenicitá). Imunogenicitá siltuximabu sa hodnotila použitím metódy enzýmovej imunoanalýzy (EIA) a imunologickými technikami (ECLIA) na báze imunochemoluminiscencie (ECL).

V klinických štúdiách vrátane štúdií s použitím lieku v monoterapii i v kombinácii, boli pre testovanie protilátok proti siltuximabu dostupné vzorky celkovo od 432 pacientov, 189 pacientov, ktorí dostali minimálne jednu vzorku, bolo analyzovaných technikou ECLIA, test s vysokou toleranciou lieku. Miera incidencie zistiteľných protilátok proti siltuximabu bola 0,9 % (4/432) celkovo a 2,1 % (4/189) u pacientov s minimálne jednou vzorkou analyzovanou pri použití ECLIA testu s vysokou toleranciou lieku. Ďalšie analýzy imunogenicity boli vykonané pri všetkých pozitívnych vzorkách od 4 pacientov so zistiteľnými protilátkami proti siltuximabu. Žiadny z týchto pacientov nemal neutralizujúce protilátky. U pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky na siltuximab, nebol identifikovaný žiadny dôkaz o zmenenej bezpečnosti alebo účinnosti.

Osobitná populácia

Populačné FK analýzy medzi štúdiami sa vykonali použitím údajov od 378 pacientov s rôznymi stavmi, ktorí dostali monoterapiu siltuximabom v dávkach v rozsahu 0,9 až 15 mg/kg. Účinky rôznych kovariancií na FK siltuximabu sa hodnotili v analýzach.

Klírens siltuximabu sa zvyšoval so zvyšovaním telesnej hmotnosti; úprava dávky podľa telesnej hmotnosti však nie je potrebná, pretože podávanie je na základe mg/kg. Nasledujúce faktory nemali žiadny klinický účinok na klírens siltuximabu: pohlavie, vek a etnická príslušnosť. Účinok stavu protilátok na siltuximab sa neskúmal, pretože nebol k dispozícii dostatočný počet pacientov s pozitívnymi protilátkami na siltuximab.

Starší ľudia

Populačná FK siltuximabu sa analyzovala za účelom vyhodnotenia vplyvu demografických charakteristík. Výsledky nepreukázali žiadny významný rozdiel vo FK siltuximabu u pacientov starších ako 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku 65 rokov alebo mladšími.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnila sa žiadna formálna štúdia vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku siltuximabu. U pacientov s východiskovým vypočítaným klírensom kreatinínu 12 ml/min alebo vyšším nebol zaznamenaný žiadny významný účinok na FK siltuximabu. Do súboru údajov boli zahrnutí štyria pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 12 až 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna formálna štúdia vplyvu poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku siltuximabu. U pacientov s východiskovou hladinou alaníntransaminázy až do 3,7-násobku horného limitu normy, východiskovou hladinou albumínu v rozsahu 15 až 58 g/l a východiskovou hladinou bilirubínu v rozsahu 1,7 až 42,8 mg/dl nebol zaznamenaný žiadny významný účinok na FK siltuximabu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť siltuximabu v pediatrickej populácii nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie s mladými makakmi jávskymi uskutočnené s opakovanou dávkou siltuximabu 9,2 a 46 mg/kg/týždeň (až 22-násobne vyššia expozícia ako u pacientov dostávajúcich 11 mg/kg každé 3 týždne) nepreukázali žiadne známky svedčiace o toxicite. Po imunizácii proteínom KLH (z angl. Keyhole limpet hemocyanin) sa pozorovalo mierne zníženie protilátkovej odpovede závislé na T-bunkách a zmenšenie veľkosti germinálnych centier sleziny, čo sa považovalo za farmakologickú odpoveď na inhibíciu IL-6 a nemalo toxikologický význam.

U makaka jávskeho siltuximab (9,2 a 46 mg/kg/týždeň) nespôsobil toxicitu reprodukčného systému. U myší sa po subkutánnom dávkovaní monoklonovej protilátky proti myšiemu IL-6 nepozorovali žiadne účinky na samčiu alebo samičiu fertilitu.

Počas štúdie embryo-fetálneho vývinu, kde sa siltuximab podával gravidným makakom jávskym (gestačný deň 20 – 118) v dávkach 9,2 a 46 mg/kg/týždeň nepreukázali žiadnu maternálnu alebo fetálnu toxicitu. Siltuximab prechádzal placentou počas gravidity čím boli sérové koncentrácie siltuximabu u plodu na 140. deň gestácie podobné ako koncentrácie u matky. Histopatologické vyšetrenia lymfatických tkanív plodu na 140. deň gestácie nepreukázali žiadne morfológické abnormality vo vývoji imunitného systému.

U hlodavcov sa nevykonali štúdie karcinogenity so siltuximabom. Dôkazy zo štúdií so siltuximabom a inými inhibítormi IL-6 naznačujú, že karcinogénny potenciál siltuximabu je nízky. Existuje však aj dôkaz o tom, že inhibícia IL-6 môže potlačiť imunitnú odpoveď, imunitný dohľad a nižšiu obranu pred vzniknutými tumormi. Preto nemožno úplne vylúčiť zvýšenú citlivosť na určité tumory.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidín hydrochlorid monohydrát
Polysorbát 80
Sacharóza

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená liekovka

4 roky

Po rekonštitúcii a zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita po rekonštitúcii a zriedení bola preukázaná až 8 hodín pri izbovej teplote (pozri časť 6.6).

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob otvorenia/rekonštitúcie/zriedenia nezabráni riziku mikrobiologickej kontaminácie, liek sa má použiť ihneď.

Ak sa nepodá ihneď, čas a podmienky uchovávania pripraveného roztoku sú v zodpovednosti užívateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát

8 ml sklenená injekčná liekovka typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom s obsahom 100 mg siltuximabu. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát

30 ml sklenená injekčná liekovka typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom s obsahom 400 mg siltuximabu. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je len na jednorazové použitie.

- Použite aseptickú techniku
- Vypočítajte dávku, celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu a potrebný počet injekčných liekoviek. Odporúčaná ihla pre prípravu je ihla 21 G 1½" (38 mm). Infúzny vak (250 ml) musí obsahovať 5 % dextrózu a musí byť vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefinu (PO) alebo polypropylénu (PP) alebo polyetylénu (PE). Ako alternatívu možno použiť PE fľaše.
- Počkajte približne 30 minút, aby injekčná liekovka(y) SYLVANTu nadobudla izbovú teplotu (15 °C až 25 °C). SYLVANT má mať počas prípravy izbovú teplotu.

Jedna 100 mg injekčná liekovka sa má rekonštituovať s 5,2 ml vody na injekciu na jednorazové použitie, na dosiahnutie 20 mg/ml roztoku.

Jedna 400 mg injekčná liekovka sa má rekonštituovať s 20 ml vody na injekciu na jednorazové použitie, na dosiahnutie 20 mg/ml roztoku.

- Jemne potočte (NETRASTE ANI NEVÍRTE ANI PRUDKO NETOČTE) rekonštituovanými injekčnými liekovkami, aby sa prášok rozpustil. Obsah neodstraňujte, kým sa všetok prášok úplne nerozpustí. Prášok sa má rozpustiť za menej ako 60 minút. Pred prípravou dávky skontrolujte injekčné liekovky na prítomnosť častíc a sfarbenie. Nepoužite ich, ak sú prítomné zjavne nepriehľadné alebo cudzie častice a/alebo je roztok sfarbený.
- Zried'te celkový objem rekonštituovaného roztoku na 250 ml pomocou sterilnej 5 % dextrózy tak, že z 250 ml vaku s 5 % roztokom dextrózy odoberiete rovnaký objem, ako je objem

rekonštituovaného SYLVANTu. Pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu do 250 ml infúzneho vaku. Jemne pomiešajte.

- Čas uchovávanía rekonštituovaného roztoku pred pridaním do intravenózneho vaku nemá presiahnuť 2 hodiny. Infúzia sa má ukončiť do 6 hodín od pridanía rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku. Zriedený roztok podávajte 1 hodinu použitím infúznej súpravy vyrobenej z PVC alebo polyuretánu (PU) alebo PE, obsahujúcej in-line 0,2 mikrometrový polyétersulfónový (PES) filter. SYLVANT neobsahuje konzervačné látky, preto neuchovávajte nepoužitú časť infúzneho roztoku pre opakované použitie.
- Neuskutočnili sa žiadne fyzikálne biochemické štúdie kompatibility na vyhodnotenie súbežného podávania SYLVANTu s inými liekmi. SYLVANT nepodávajte infúzne v tej istej intravenóznej linke súbežne s inými látkami.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát
EU/1/14/928/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. máj 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. apríla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA VÝROBCA
ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A
POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Spojené štáty americké

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írsko

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Má sa viesť register, ktorý bude zhromažďovať informácie o pacientoch s Castlemanovou chorobou, ktorí sú kandidátmi na užívanie Sylvantu alebo sú v súčasnosti liečení Sylvantom. Register sa má viesť buď pre 100 pacientov alebo 5 rokov, podľa toho, ktorý z týchto údajov je väčší. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má poskytnúť CHMP údaje v tabuľkách každých 12 mesiacov v súlade s cyklom periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti (PSUR), vrátane údajov o tých pacientoch, ktorí sú kandidátmi na liečbu siltuximabom.	Protokol: 31/12/2014 Prvá aktualizácia v tabuľkách: 30/11/2015 (zosúladená s predpokladaným cyklom PSUR)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát
SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát
siltuximab

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg siltuximabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu na ml.
Jedna injekčná liekovka obsahuje 400 mg siltuximabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu na ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Pomocné látky: histidín, histidín hydrochlorid monohydrát, polysorbát 80, sacharóza.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózna infúzia po rekonštitúcii a riedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

SYLVANT 100 mg prášok na koncentrát
SYLVANT 400 mg prášok na koncentrát
siltuximab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

SYLVANT 100 mg prášok na infúzny koncentrát

siltuximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je SYLVANT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SYLVANT
3. Ako používať SYLVANT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SYLVANT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je SYLVANT a na čo sa používa

Čo je SYLVANT

SYLVANT je liek, ktorý obsahuje liečivo siltuximab.

Siltuximab je monoklonová protilátka (špeciálny typ bielkoviny), ktorá sa v tele selektívne viaže na antigén (cieľový proteín) nazývaný interleukín-6 (IL-6).

Na čo sa SYLVANT používa

SYLVANT sa používa na liečbu multicentrickej Castlemanovej choroby (MCD, z angl. multicentric Castleman's disease) u dospelých pacientov, ktorí nie sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) ani ľudským herpetickým vírusom 8 (HHV-8).

Multicentrická Castlemanova choroba spôsobuje rozvoj benígnych tumorov (nerakovinové nádory) v lymfatických uzlinách v tele. Príznaky ochorenia môžu zahŕňať pocit únavy, nočné potenie, pocit mravčenia a stratu chuti do jedla.

Ako SYLVANT účinkuje

Pacienti s MCD tvoria príliš veľa IL-6, čo prispieva k neprimeranému rastu niektorých buniek v lymfatických uzlinách. Viazaním na IL-6, siltuximab bráni jeho činnosti a zastavuje neprimeraný rast buniek. Pomáha znížiť veľkosť postihnutých lymfatických uzlín, čo zmierňuje príznaky ochorenia a pomáha vám vykonávať bežné každodenné úlohy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SYLVANT

Nepoužívajte SYLVANT:

ak ste veľmi alergický na siltuximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať SYLVANT, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte práve infekciu – je to preto, že SYLVANT môže znížiť vašu schopnosť spozorovať infekčné ochorenie alebo bojovať s infekciami a infekcie sa môžu zhoršiť.
- vám bude podaná vakcína alebo ak bude potrebné, aby vám bola podaná v blízkej budúcnosti – je to preto, lebo niektoré vakcíny sa nemajú podávať so SYLVANTom.
- máte vysokú hladinu tukov v krvi (hypertriglyceridémia) – je to preto, lebo SYLVANT môže tieto hladiny zvyšovať. Lekár vám môže predpísať lieky na ich úpravu.
- máte žalúdočný vred alebo divertikulitídu (zápal vydutín čreva), ktoré môžu zvyšovať riziko trhliny v žalúdku alebo čreve (gastrointestinálna perforácia). Príznaky vzniku takejto trhliny zahŕňajú zhoršovanie bolesti žalúdka, pocit nevoľnosti (nauzea), zmena v činnosti čriev a horúčka – ak sa niečo z toho u vás vyskytne, ihneď vyhľadajte svojho lekára.
- máte ochorenie pečene alebo zmeny, ktoré sa preukážu v krvných pečeňových testoch. Lekár bude sledovať vás a funkciu vašej pečene.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať SYLVANT.

Alergické reakcie

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte závažnú alergickú reakciu počas infúzie alebo po nej.

Príznaky zahŕňajú: ťažkosti s dýchaním, tlak v hrudi, sipot, závažný závrat alebo točenie hlavy, opuch pier alebo kožná vyrážka.

Infekcie

Kým sa liečite SYLVANTom, môže byť pravdepodobnejšie, že dostanete infekciu.

Tieto infekcie môžu byť závažné, ako napríklad zápal pľúc alebo otrava krvi (tiež nazývaná „sepsa“).

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie počas liečby SYLVANTom. Príznaky zahŕňajú: kašeľ, príznaky podobné chrípke, pocit nevoľnosti, červená alebo horúca koža, horúčka. Váš lekár môže ihneď ukončiť vašu liečbu SYLVANTom.

Deti a dospievajúci

Nie je známe, či je SYLVANT bezpečný a účinný v tejto populácii, preto sa SYLVANT nemá podávať deťom a dospievajúcim.

Iné lieky a SYLVANT

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Obzvlášť povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- teofylín, používaný na liečbu astmy
- warfarín, na zriedenie krvi
- cyklosporín, používaný počas transplantácie orgánov a po nej
- perorálna antikoncepcia, používaná na zabránenie tehotenstva.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať SYLVANT.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- SYLVANT sa neodporúča používať počas gravidity. Nie je známe, či môže SYLVANT ovplyvniť dieťa, tehotnú alebo dojčiacu ženu.
- Nesmiete otehotnieť počas liečby SYLVANTom a 3 mesiace po ukončení liečby. V tomto období musíte používať účinnú antikoncepčnú metódu.
- V niektorých prípadoch, keď ste tehotná a potrebujete liečbu MCD, váš lekár vás môže informovať, že prínos z užívania SYLVANTu pre vaše zdravie prevyšuje možné riziká pre

- nenarodené dieťa, vrátane zvýšeného rizika infekcie a použitia určitých očkovacích látok u detí narodených matkám vystaveným SYLVANTu počas tehotenstva.
- Nie je známe, či sa SYLVANT vylučuje do materského mlieka. Vy a váš lekár sa rozhodnete, či budete pokračovať v používaní SYLVANTu alebo dojčiť a ukončiť liečbu SYLVANTom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

SYLVANT pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo, bicyklovať alebo používať akékoľvek nástroje a stroje.

3. Ako používať SYLVANT

SYLVANT vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra len v nemocnici alebo na klinike.

- Odporúčaná dávka je 11 miligramov na kilogram telesnej hmotnosti podávaná jedenkrát za 3 týždne.
- SYLVANT budete dostávať vo forme „intravenózneho infúzie“ (infúzia do žily, zvyčajne na ruke).
- Podáva sa pomaly, dlhšie ako 1 hodinu.
- Počas infúzie SYLVANTu budú u vás sledovať vedľajšie účinky.
- Liečbu budete dostávať kým sa vy a váš doktor nezhodnete, že ďalšia liečba už pre vás nebude prínosná.

Ak dostanete viac SYLVANTu, ako máte

Keďže tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa. Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa SYLVANTu, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Nie je známe, aké vedľajšie účinky môže mať predávkovanie SYLVANTom.

Ak prestanete používať SYLVANT

Nesmiete prestať používať SYLVANT bez predchádzajúcej porady s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože môže byť potrebné ukončiť vašu liečbu:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- závažná alergická reakcia – príznaky môžu zahŕňať: ťažkosti s dýchaním, tlak v hrudi, sipot, závažný závrat alebo točenie hlavy, opuch pier alebo kožná vyrážka.

Iné vedľajšie účinky zahŕňajú:

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich nežiaducich účinkov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- pokles počtu bielych krviniek (neutropénia)
- pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopenia)
- svrbenie
- vyrážka, svrbíaca kožná vyrážka (ekzém)
- vysoké hladiny tuku v krvi (hypertriglyceridémia)
- vysoká hladina „kyseliny močovej“ v krvi, čo môže spôsobiť dnu

- výsledky skúšok funkčnosti obličiek mimo normy
- opuch rúk, nôh, krku alebo tváre
- vysoký tlak krvi
- infekcie dýchacích ciest – napríklad nosa, nosových dutín alebo hrdla
- infekcia močových ciest
- nádcha
- bolesť hrdla
- bolesť brucha alebo diskomfort, zápcha, hnačka, pálenie záhy, vredy (afly) v ústach, žalúdočná nevoľnosť, vracanie
- točenie hlavy
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov, rúk alebo nôh
- prírastok hmotnosti.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- vysoká hladina cholesterolu v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať SYLVANT

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C-8 °C). Chráňte pred mrazom. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete nepriehľadné alebo cudzie častice a/alebo ak je roztok po rekonštitúcii sfarbený.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo SYLVANT obsahuje

- Liečivo je siltuximab. Jedna liekovka na jednorazové použitie obsahuje 100 mg siltuximabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu na ml.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú histidín, histidín hydrochlorid monohydrát, polysorbát 80 a sacharóza.

Ako vyzerá SYLVANT a obsah balenia

- SYLVANT sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej biely prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).
- SYLVANT je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento liek je len na jednorazové použitie.

1. Použite aseptickú techniku.
2. Vypočítajte dávku, celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu a potrebný počet injekčných liekoviek. Odporúčaná ihla pre prípravu je ihla 21 G 1½" (38 mm). Infúzny vak (250 ml) musí obsahovať 5 % dextrózu a musí byť vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefinu (PO) alebo polypropylénu (PP) alebo polyetylénu (PE). Ako alternatívu možno použiť PE fľaše.
3. Počkajte približne 30 minút, aby injekčná liekovka(y) SYLVANTu nadobudla izbovú teplotu (15 °C až 25 °C). SYLVANT má mať počas prípravy izbovú teplotu. Jedna injekčná liekovka sa má rekonštituovať s 5,2 ml vody na injekciu na jednorazové použitie, na dosiahnutie 20 mg/ml roztoku.
4. Jemne potočte (NETRASTE ANI NEVÍRTE ANI PRUDKO NETOČTE) rekonštituovanými injekčnými liekovkami, aby sa prášok rozpustil. Obsah neodstraňujte, kým sa všetok prášok úplne nerozpustí. Prášok sa má rozpustiť za menej ako 60 minút. Pred prípravou dávky skontrolujte injekčné liekovky na prítomnosť častíc a sfarbenie. Nepoužite ich, ak sú prítomné zjavne nepriehľadné alebo cudzie častice a/alebo je roztok sfarbený.
5. Zried'te celkový objem rekonštituovaného roztoku na 250 ml pomocou sterilnej 5 % dextrózy tak, že z 250 ml vaku s 5 % roztokom dextrózy odoberiete rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného SYLVANTu. Pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu do 250 ml infúzneho vaku. Jemne pomiešajte.
6. Čas uchovávanía rekonštituovaného roztoku pred pridaním do intravenózneho vaku nemá presiahnuť 2 hodiny. Infúzia sa má ukončiť do 6 hodín od pridania rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku. Zriedený roztok podávajte 1 hodinu použitím infúznej súpravy vyrobenej z PVC alebo polyuretánu (PU) alebo PE, obsahujúcej in-line 0,2 mikrometrový polyétersulfónový (PES) filter. SYLVANT neobsahuje konzervačné látky, preto neuchovávajte nepoužitú časť infúzneho roztoku pre opakované použitie.
7. Neuskutočnili sa žiadne fyzikálne biochemické štúdie kompatibility na vyhodnotenie súbežného podávania SYLVANTu s inými liekmi. SYLVANT nepodávajte infúzne v tej istej intravenóznej linke súbežne s inými látkami.
8. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Písomná informácia pre používateľa

SYLVANT 400 mg prášok na infúzny koncentrát
siltuximab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je SYLVANT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SYLVANT
3. Ako používať SYLVANT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SYLVANT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je SYLVANT a na čo sa používa

Čo je SYLVANT

SYLVANT je liek, ktorý obsahuje liečivo siltuximab.

Siltuximab je monoklonová protilátka (špeciálny typ bielkoviny), ktorá sa v tele selektívne viaže na antigén (cieľový proteín) nazývaný interleukín-6 (IL-6).

Na čo sa SYLVANT používa

SYLVANT sa používa na liečbu multicentrickej Castlemanovej choroby (MCD, z angl. multicentric Castleman's disease) u dospelých pacientov, ktorí nie sú infikovaní vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) ani ľudským herpesvírusom 8 (HHV-8).

Multicentrická Castlemanova choroba spôsobuje rozvoj benígnych tumorov (nerakovinové nádory) v lymfatických uzlinách v tele. Príznaky ochorenia môžu zahŕňať pocit únavy, nočné potenie, pocit mravčenia a stratu chuti do jedla.

Ako SYLVANT účinkuje

Pacienti s MCD tvoria príliš veľa IL-6, čo prispieva k neprimeranému rastu niektorých buniek v lymfatických uzlinách. Viazaním na IL-6, siltuximab bráni jeho činnosti a zastavuje neprimeraný rast buniek. Pomáha znížiť veľkosť postihnutých lymfatických uzlín, čo zmiernuje príznaky ochorenia a pomáha vám vykonávať bežné každodenné úlohy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SYLVANT

Nepoužívajte SYLVANT:

ak ste veľmi alergický na siltuximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať SYLVANT, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte práve infekciu – je to preto, že SYLVANT môže znížiť vašu schopnosť spozorovať infekčné ochorenie alebo bojovať s infekciami a infekcie sa môžu zhoršiť.
- vám bude podaná vakcína alebo ak bude potrebné, aby vám bola podaná v blízkej budúcnosti – je to preto, lebo niektoré vakcíny sa nemajú podávať so SYLVANTom.
- máte vysokú hladinu tukov v krvi (hypertriglyceridémia) – je to preto, lebo SYLVANT môže tieto hladiny zvyšovať. Lekár vám môže predpísať lieky na ich úpravu.
- máte žalúdočný vred alebo divertikulitídu (zápal vydutín čreva), ktoré môžu zvyšovať riziko trhliny v žalúdku alebo čreve (gastrointestinálna perforácia). Príznaky vzniku takejto trhliny zahŕňajú zhoršovanie bolesti žalúdka, pocit nevoľnosti (nauzea), zmena v činnosti čriev a horúčka – ak sa niečo z toho u vás vyskytne, ihneď vyhľadajte svojho lekára.
- máte ochorenie pečene alebo zmeny, ktoré sa preukážu v krvných pečeňových testoch. Lekár bude sledovať vás a funkciu vašej pečene.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať SYLVANT.

Alergické reakcie

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte závažnú alergickú reakciu počas infúzie alebo po nej.

Príznaky zahŕňajú: ťažkosti s dýchaním, tlak v hrudi, sipot, závažný závrat alebo točenie hlavy, opuch pier alebo kožná vyrážka.

Infekcie

Kým sa liečite SYLVANTom, môže byť pravdepodobnejšie, že dostanete infekciu.

Tieto infekcie môžu byť závažné, ako napríklad zápal pľúc alebo otrava krvi (tiež nazývaná „sepsa“).

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky infekcie počas liečby SYLVANTom. Príznaky zahŕňajú: kašeľ, príznaky podobné chrípke, pocit nevoľnosti, červená alebo horúca koža, horúčka. Váš lekár môže ihneď ukončiť vašu liečbu SYLVANTom.

Deti a dospievajúci

Nie je známe, či je SYLVANT bezpečný a účinný v tejto populácii, preto sa SYLVANT nemá podávať deťom a dospievajúcim.

Iné lieky a SYLVANT

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Obzvlášť povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- teofylín, používaný na liečbu astmy
- warfarín, na zriedenie krvi
- cyklosporín, používaný počas transplantácie orgánov a po nej
- perorálna antikoncepcia, používaná na zabránenie tehotenstva.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať SYLVANT.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- SYLVANT sa neodporúča používať počas gravidity. Nie je známe, či môže SYLVANT ovplyvniť dieťa, tehotnú alebo dojčiacu ženu.
- Nesmiete otehotnieť počas liečby SYLVANTom a 3 mesiace po ukončení liečby. V tomto období musíte používať účinnú antikoncepčnú metódu.
- V niektorých prípadoch, keď ste tehotná a potrebujete liečbu MCD, váš lekár vás môže informovať, že prínos z užívania SYLVANTu pre vaše zdravie prevyšuje možné riziká pre

nenarodené dieťa, vrátane zvýšeného rizika infekcie a použitia určitých očkovacích látok u detí narodených matkám vystaveným SYLVANTu počas tehotenstva.

- Nie je známe, či sa SYLVANT vylučuje do materského mlieka. Vy a váš lekár sa rozhodnete, či budete pokračovať v používaní SYLVANTu alebo dojčiť a ukončiť liečbu SYLVANTom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

SYLVANT pravdepodobne neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo, bicyklovať alebo používať akékoľvek nástroje a stroje.

3. Ako používať SYLVANT

SYLVANT vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra len v nemocnici alebo na klinike.

- Odporúčaná dávka je 11 miligramov na kilogram telesnej hmotnosti podávaná jedenkrát za 3 týždne.
- SYLVANT budete dostávať vo forme „intravenózneho infúzie“ (infúzia do žily, zvyčajne na ruke).
- Podáva sa pomaly, dlhšie ako 1 hodinu.
- Počas infúzie SYLVANTu budú u vás sledovať vedľajšie účinky.
- Liečbu budete dostávať kým sa vy a váš doktor nezhodnete, že ďalšia liečba už pre vás nebude prínosná.

Ak dostanete viac SYLVANTu, ako máte

Keďže tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, nie je pravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa. Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa SYLVANTu, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Nie je známe, aké vedľajšie účinky môže mať predávkovanie SYLVANTom.

Ak prestanete používať SYLVANT

Nesmiete prestať používať SYLVANT bez predchádzajúcej porady s lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože môže byť potrebné ukončiť vašu liečbu:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- závažná alergická reakcia – príznaky môžu zahŕňať: ťažkosti s dýchaním, tlak v hrudi, sipot, závažný závrat alebo točenie hlavy, opuch pier alebo kožná vyrážka.

Iné vedľajšie účinky zahŕňajú:

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich nežiaducich účinkov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- pokles počtu bielych krviniek (neutropénia)
- pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopenia)
- svrbenie
- vyrážka, svrbíaca kožná vyrážka (ekzém)
- vysoké hladiny tuku v krvi (hypertriglyceridémia)
- vysoká hladina „kyseliny močovej“ v krvi, čo môže spôsobiť dnu

- výsledky skúšok funkčnosti obličiek mimo normy
- opuch rúk, nôh, krku alebo tváre
- vysoký tlak krvi
- infekcie dýchacích ciest – napríklad nosa, nosových dutín alebo hrdla
- infekcia močových ciest
- nádcha
- bolesť hrdla
- bolesť brucha alebo diskomfort, zápcha, hnačka, pálenie záhy, vredy (afly) v ústach, žalúdočná nevoľnosť, vracanie
- točenie hlavy
- bolesť hlavy
- bolesť kĺbov, rúk alebo nôh
- prírastok hmotnosti.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- vysoká hladina cholesterolu v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať SYLVANT

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C-8 °C). Chráňte pred mrazom. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete nepriehľadné alebo cudzie častice a/alebo ak je roztok po rekonštitúcii sfarbený.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo SYLVANT obsahuje

- Liečivo je siltuximab. Jedna liekovka na jednorazové použitie obsahuje 400 mg siltuximabu. Po rekonštitúcii roztok obsahuje 20 mg siltuximabu na ml.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú histidín, histidín hydrochlorid monohydrát, polysorbát 80 a sacharóza.

Ako vyzerá SYLVANT a obsah balenia

- SYLVANT sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej biely prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).
- SYLVANT je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento liek je len na jednorazové použitie.

1. Použite aseptickú techniku.
2. Vypočítajte dávku, celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu a potrebný počet injekčných liekoviek. Odporúčaná ihla pre prípravu je ihla 21 G 1½" (38 mm). Infúzny vak (250 ml) musí obsahovať 5 % dextrózu a musí byť vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyolefinu (PO) alebo polypropylénu (PP) alebo polyetylénu (PE). Ako alternatívu možno použiť PE fľaše.
3. Počkajte približne 30 minút, aby injekčná liekovka(y) SYLVANTu nadobudla izbovú teplotu (15 °C až 25 °C). SYLVANT má mať počas prípravy izbovú teplotu. Jedna injekčná liekovka sa má rekonštituovať s 20,0 ml vody na injekciu na jednorazové použitie, na dosiahnutie 20 mg/ml roztoku.
4. Jemne potočte (NETRASTE ANI NEVÍRTE ANI PRUDKO NETOČTE) rekonštituovanými injekčnými liekovkami, aby sa prášok rozpustil. Obsah neodstraňujte, kým sa všetok prášok úplne nerozpustí. Prášok sa má rozpustiť za menej ako 60 minút. Pred prípravou dávky skontrolujte injekčné liekovky na prítomnosť častíc a sfarbenie. Nepoužite ich, ak sú prítomné zjavne nepriehľadné alebo cudzie častice a/alebo je roztok sfarbený.
5. Zriedte celkový objem rekonštituovaného roztoku na 250 ml pomocou sterilnej 5 % dextrózy tak, že z 250 ml vaku s 5 % roztokom dextrózy odoberiete rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného SYLVANTu. Pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku SYLVANTu do 250 ml infúzneho vaku. Jemne pomiešajte.
6. Čas uchovávanía rekonštituovaného roztoku pred pridaním do intravenózneho vaku nemá presiahnuť 2 hodiny. Infúzia sa má ukončiť do 6 hodín od prídania rekonštituovaného roztoku do infúzneho vaku. Zriedený roztok podávajte 1 hodinu použitím infúznej súpravy vyrobenej z PVC alebo polyuretánu (PU) alebo PE, obsahujúcej in-line 0,2 mikrometrový polyétersulfónový (PES) filter. SYLVANT neobsahuje konzervačné látky, preto neuchovávajte nepoužitú časť infúzneho roztoku pre opakované použitie.
7. Neuskutočnili sa žiadne fyzikálne biochemické štúdie kompatibility na vyhodnotenie súbežného podávania SYLVANTu s inými liekmi. SYLVANT nepodávajte infúzne v tej istej intravenóznej linke súbežne s inými látkami.
8. Každý nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku majú byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov sa má zreteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.