

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de unică folosință conține siltuximab 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. După reconstituire soluția conține siltuximab 20 mg/ml.

SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de unică folosință conține siltuximab 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. După reconstituire soluția conține siltuximab 20 mg/ml.

Siltuximab este un anticorp monoclonal imunoglobulinic G1κ (IgG1κ) chimeric (uman-murinic), produs pe o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (CHO) prin tehnica ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Medicamentul conține pulbere albă liofilizată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SYLVANT este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare.

Doze

Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.

criterii de tratament

Înainte de administrarea fiecărei doze de SYLVANT pe parcursul primelor 12 luni și ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei,

medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru re-administrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Număr trombocite	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobină ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM

Tratamentul cu SYLVANT nu trebuie administrat dacă pacientul prezintă infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacție alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine în asociere cu perfuzia cu SYLVANT, trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SYLVANT. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori din cauza toxicităților asociate tratamentului.

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și/sau hepatică

Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat.

Infecții grave active concomitente

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SYLVANT. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie (vezi pct. 4.8).

Hipoglobulinemia s-a observat la 4 până la 11,3% din pacienții incluși în studiul clinic.

Scăderea valorilor totale ale IgG, IgA sau IgM sub nivelul normal a fost observată la un procent între 4 și 11% dintre pacienții incluși în studiul în BCM (Studiul 1).

Toate studiile clinice cu SYLVANT au exclus pacienții cu infecții clinic semnificative, inclusiv cei cunoscuți pozitivi la antigen de suprafață al hepatitei B. Au fost raportate două cazuri de reactivare a hepatitei B în contextul administrării SYLVANT concomitent cu doze mari de dexametazonă și bortezumib, melfalan și prednison la pacienți cu mielom multiplu.

SYLVANT poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave.

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SYLVANT deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu SYLVANT au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici) (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemie.

Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SYLVANT, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SYLVANT trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu, anafilaxie). Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției. Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

Insuficiență hepatică

În urma tratamentului cu SYLVANT în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SYLVANT, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

În studii non-clinice, interleukina 6 (IL-6) a redus activitatea citocromului P450 (CYP450). Legarea IL-6 bioactive de siltuximab poate avea ca rezultat creșterea metabolismului substraturilor CYP450, deoarece activitatea enzimelor CYP450 se va normaliza. Prin urmare, administrarea siltuximab cu substraturi ale CYP450 care au un indice terapeutic îngust are potențialul de a modifica efectele

terapeutice și toxicitatea acestor medicamente ca urmare a modificării căilor P450. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu siltuximab la pacienți tratați cu medicamente administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP450 și care au un indice terapeutic îngust, se recomandă monitorizarea efectului (de exemplu, warfarină) sau a concentrației de medicament (de exemplu, ciclosporina sau teofilina). Doza medicamentului administrat concomitent trebuie ajustată în funcție de necesități. Efectul siltuximab asupra activității enzimelor CYP450 poate persista timp de mai multe săptămâni după întreruperea tratamentului. Medicii trebuie să fie de asemenea prudenți la administrarea siltuximab concomitent cu medicamente care sunt substrat al CYP3A4 în cazurile în care nu este dorit o scădere a eficacității (de exemplu, contraceptive orale).

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la această categorie de pacienți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embriofetale (vezi pct. 5.3). Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.

Ca și în cazul altor anticorpi ai imunoglobulinei G, siltuximab traversează bariera placentară, după cum s-a observat în studiile la maimuțe. Prin urmare, copiii născuți de femeile tratate cu siltuximab pot prezenta un risc crescut de infecție și se recomandă prudență în administrarea vaccinurilor cu microorganisme vii la acești copii (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Siltuximab nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice în boala Castleman, cele mai frecvente reacții adverse au fost infecții (inclusiv infecții ale căilor respiratorii superioare), prurit, erupție cutanată tranzitorie, artralgie și diaree, ce au apărut la > 20% dintre pacienții cărora li s-a administrat siltuximab. Cea mai gravă reacție adversă asociată cu utilizarea siltuximab a fost reacția anafilactică.

Date de la toți pacienții tratați cu siltuximab în monoterapie (n = 370) din baza globală de evaluare a siguranței.

Tabelul 2 prezintă frecvențele reacțiilor adverse identificate la cei 87 pacienți cu BCM (Studiul 1, Studiul 2 și Studiul 3) tratați cu doza recomandată de 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni (vezi detalii la pct. 5.1).

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse observate la pacienții cu BCM care au fost tratați cu siltuximab administrat în doza recomandată de 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni. În cadrul claselor de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienți tratați cu siltuximab în studiile clinice în BCM^a

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Frecvență	
<i>Infecții și infestări</i>	
Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare, infecții ale tractului urinar, nazofaringită
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte frecvente	Neutropenie, trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente	Reacție anafilactică
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente	Hipertrigliceridemie, hiperuricemie
Frecvente	Hipercolesterolemie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	Amețeli, cefalee
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Foarte frecvente	Durere orofaringiană
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente	Greață, dureri abdominale, vărsături, constipație, diaree, boală de reflux gastroesofagian, ulcerații bucale
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, prurit, eczeme
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Foarte frecvente	Artralgie, dureri la nivelul extremităților
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Foarte frecvente	Insuficiență renală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	Edem localizat
<i>Investigații diagnostice</i>	
Foarte frecvente	Creștere a greutateii corporale

^a Toți pacienții cu BC tratați cu siltuximab la doza recomandată de 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni [inclusiv pacienții trecuți de pe placebo (N = 87)].

Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În studiile clinice, siltuximab a fost corelat cu reacții asociate perfuziei sau cu reacții de hipersensibilitate la 5,1% (reacții severe la 0,8%) din pacienții tratați cu siltuximab în monoterapie.

În tratamentul de lungă durată administrat pacienților cu BCM în doza recomandată de 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni, reacțiile asociate perfuziei sau reacțiile de hipersensibilitate au apărut cu o frecvență de 6,3% (1,3% pentru reacțiile adverse severe).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj în studiile clinice. În cazul unei supradoze, pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC11.

Mecanism de acțiune

Siltuximab este un anticorp monoclonal himeric uman-murinic, care formează complexe stabile, de mare afinitate cu formele solubile, bioactive de IL-6 umană. Siltuximab împiedică legarea IL-6 umane atât de receptorii IL-6 (IL-6R) solubili cât și de cei legați de membrană, inhibând astfel formarea complexului de semnalizare hexameră cu gp130 pe suprafața celulară. Interleukina-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă produsă de o varietate de tipuri de celule, inclusiv celulele T și celulele B, limfocite, monocite și fibroblaste, precum și celulele maligne. S-a demonstrat că IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice normale cum ar fi inducerea secreției de imunoglobuline, inițierea sintezei hepatice a proteinelor de fază acută și stimularea proliferării și diferențierii celulelor precursoră hematopoietice. Supraproducția de IL-6, în bolile inflamatorii cronice și afecțiunile maligne a fost corelată cu anemie și cașexie și s-a emis ipoteza că aceasta joacă un rol central în stimularea proliferării celulelor plasmactice și a manifestărilor sistemice la pacienții cu BC.

Efecte farmacodinamice

In vitro, siltuximab a inhibat dependent de doză creșterea unei linii de celule cu plasmocitom murinic dependent de IL-6, ca răspuns la IL-6 umană. În culturile de celule cu hepatom uman, producerea de proteine plasmactice amiloid A de fază acută stimulată de IL-6 a fost inhibată de siltuximab în mod dependent de doză. În mod similar, în culturi de limfom Burkitt cu celule B umane, producerea de imunoglobulină M ca răspuns la IL-6 a fost inhibată de siltuximab în mod dependent de doză.

Biomarkeri

Este bine stabilit faptul că IL-6 stimulează expresia proteinei C-reactive (PCR) în faza acută. Mecanismul de acțiune al siltuximab este neutralizarea bioactivității IL-6, care poate fi măsurată indirect prin inhibarea PCR. Tratamentul cu siltuximab în BCM are ca rezultat scăderea rapidă și durabilă a concentrațiilor plasmactice ale PCR. Măsurarea concentrațiilor serice sau plasmactice ale IL-6 în timpul tratamentului nu trebuie utilizată ca marker farmacodinamic, deoarece complexe de anticorpi-IL-6 neutralizate de siltuximab interferează cu metodele actuale de cuantificare imunologică ale IL-6.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul 1

Un studiu de fază 2, multinațional, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat placebo a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea și siguranța siltuximab (11 mg/kg la fiecare 3 săptămâni), comparativ cu placebo, în asociere cu cele mai bune îngrijiri suportive la pacienții cu BCM. Tratamentul a fost continuat până la eșec (definit ca progresie a bolii bazată pe accentuarea simptomelor, progresie radiologică sau deteriorarea statusului de performanță) sau toxicitate inacceptabilă. Un total de 79 de pacienți cu BCM simptomatică au fost randomizați și tratați. Vârsta medie a fost de 47 ani (interval 20-74), în brațul siltuximab și de 48 ani (interval 27-78) în grupul tratat cu placebo. Mai mulți pacienți

de sex masculin au fost înrolați în grupul tratat cu placebo (85% în grupul placebo comparativ cu 56 % în grupul de tratament cu siltuximab). Scorul statusului de performanță ECOG (0/1/2) la momentul inițial a fost de 42%/45%/13% în brațul de tratament cu siltuximab și respectiv 39%/62%/0 % în grupul la care s-a administrat placebo. La momentul inițial, 55% dintre pacienții din brațul de tratament cu siltuximab și 65% dintre pacienții din brațul placebo primiseră anterior tratamente sistemice pentru BCM, iar 30% dintre pacienții din brațul de tratament cu siltuximab și 31% din brațul placebo utilizau corticosteroizi. Subtipul histologic a fost similar în ambele brațe de tratament, cu 33% subtipul vascular hialin, 23% subtipul plasmatic și 44% subtipul mixt.

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost răspunsul tumoral și simptomatic durabil, definit ca răspuns tumoral evaluat de o comisie independentă și rezolvarea completă sau stabilizarea simptomelor BCM colectate prospectiv, timp de cel puțin 18 săptămâni, fără eșec terapeutic.

În studiul 1 s-a observat o diferență semnificativă statistic a ratei răspunsului tumoral și simptomatic durabil revizuit în mod independent pentru brațul de tratament cu siltuximab, comparativ cu brațul placebo (34% comparativ cu respectiv 0%; Î 95%: 11,1, 54,8, p = 0,0012). Rata globală a răspunsului tumoral a fost evaluată pe baza criteriilor Cheson modificate atât prin examinare independentă cât și prin evaluarea de către investigator.

Rezultatele principale privind eficacitatea din Studiul 1 sunt rezumate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Criterii finale de evaluare a eficacității în studiul 1

Criterii finale de evaluare a eficacității	Siltuximab +BSC*	Placebo+BSC	Valoare p ^a
Criteriul final principal de evaluare a eficacității			
Răspuns tumoral și simptomatic durabil (evaluare independentă)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității			
Răspuns tumoral și simptomatic durabil (evaluarea investigatorului)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	<0,0001
Cel mai bun răspuns tumoral (evaluare independentă)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Cel mai bun răspuns tumoral (evaluarea investigatorului)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Durata de timp până la eșec terapeutic	Nu s-a atins	134 zile	0,0084; RR 0,418
Creșterea hemoglobinei > 15 g/l (0,9 mmol/l) în săptămâna 13/populația evaluabilă privind răspunsul hemoglobinei	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Durata răspunsului tumoral și simptomatic (zile) – evaluare independentă; mediana (min, max)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Răspuns simptomatic complet durabil ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Durata răspunsului simptomatic complet durabil (zile), mediana (min, max)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

* BSC – Best supportive care – cele mai bune îngrijiri suportive

^a Ajustat în funcție de utilizarea de corticosteroizi la randomizare

^b La momentul analizei primare, datele pentru 19 din 20 pacienți cu răspuns tumoral și simptomatic au fost cenzurate datorită răspunsului în curs de manifestare

^c N/A = “Nu este cazul”, nu au existat pacienți cu răspuns în brațul placebo, prin urmare, durata nu se aplică

^d Răspunsul simptomatic complet este definit ca o reducere de 100% a scorului global al simptomatologiei BCM susținută timp de cel puțin 18 săptămâni înainte de eșecul tratamentului

^e Datele pentru 11 din 13 pacienți cu răspuns simptomatic complet au fost cenzurate datorită răspunsului în curs de manifestare

Semne și simptomele corelate cu BCM au fost colectate prospectiv. Scorul total al tuturor simptomelor (denumit Scorul total al simptomelor asociate BCM) reprezintă suma gradelor de severitate (grad NCI-

CTCAE) a semnelor și simptomelor asociate BCM [asociate în general cu BCM (oboseală, stare generală de rău, hiperhidroză, transpirații nocturne, febră, scăderea greutății corporale, anorexie, durere de natură tumorală, dispnee și prurit), fenomene autoimune, retenție de lichide, neuropatie și afecțiuni cutanate]. Modificarea procentuală față de valoarea inițială a semnelor și simptomelor asociate BCM și a scorului general al simptomelor asociate BCM a fost calculată la fiecare ciclu de tratament. Răspunsul simptomatic complet a fost definit ca o reducere de 100% din valoarea totală la momentul inițial a scorului general al simptomelor asociate BCM și menținută timp de cel puțin 18 săptămâni înainte de eșecul tratamentului.

Răspunsul hemoglobinei a fost definit ca modificarea față de valoarea inițială de ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) în săptămâna 13. A fost observată o diferență statistic semnificativă (61,3% comparativ cu 0% respectiv; $p = 0,0002$) în ceea ce privește răspunsul hemoglobinei în brațul de tratament cu siltuximab comparativ cu brațul de tratament cu placebo.

Analizele pe subgrup

Analizele pentru ambele criterii finale de evaluare principale și secundare pe diferite subgrupuri, inclusiv în funcție de vârstă (< 65 ani și ≥ 65 ani), rasă (albă și non-albă), regiune (America de Nord, Europa, Orientul Mijlociu și Africa și Asia Pacific), utilizarea de corticosteroizi la momentul inițial (da și nu), tratament anterior (da și nu) și histologie BCM (histologie plasmatică și mixtă) au demonstrat în mod consecvent că efectul tratamentului a fost în favoarea brațului de tratament cu siltuximab, cu excepția subgrupului vascular hialin în care niciun pacient nu a corespuns definiției criteriului final principal de evaluare. Un efect consecvent al tratamentului în favoarea pacienților tratați cu siltuximab s-a observat la subgrupul vascular hialin în ceea ce privește toate criteriile finale secundare majore de evaluare. Rezultatele privind eficacitatea specifice subgrupului vascular hialin din Studiul 1 sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Criterii finale de evaluare specifice subgrupului vascular hialin în studiul 1

Criterii finale de evaluare a eficacității	Siltuximab +BSC*	Placebo+BSC	95% Î ^a
Criteriul final principal de evaluare a eficacității			
Răspuns tumoral și simptomatic durabil (evaluare independentă)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^b
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității			
Răspuns tumoral și simptomatic durabil (evaluarea investigatorului)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Cel mai bun răspuns tumoral (evaluare independentă)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Cel mai bun răspuns tumoral (evaluarea investigatorului)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Durata de timp până la eșec terapeutic	206 zile	70 zile	(0,17; 1,13) ^c
Creșterea hemoglobinei > 15 g/l (0,9 mmol/l) în săptămâna 13/populația evaluabilă privind răspunsul hemoglobinei	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Răspuns simptomatic complet durabil ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* BSC – Best supportive care – cele mai bune îngrijiri suportive

^a 95% interval de încredere pentru diferența între proporții

^b N/A = “Nu este cazul”, nu au existat pacienți cu răspuns, prin urmare, Î 95% nu se aplică

^c Î 95% pentru rata de risc

^d Răspunsul simptomatic complet este definit ca o reducere de 100% a scorului global al simptomatologiei BCM susținută timp de cel puțin 18 săptămâni înainte de eșecul tratamentului

Studiul 2

În plus față de Studiul 1, sunt disponibile date privind eficacitatea la pacienți cu BC obținute în cadrul unui studiu de fază 1, cu un singur braț de tratament (Studiul 2). În acest studiu, 37 de pacienți cu BC (35 pacienți cu BCM) au fost tratați cu siltuximab. La cei 16 pacienți cu BCM tratați cu 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni, rata globală a răspunsului tumoral evaluată independent a fost de 43,8%, cu un procent de răspuns complet de 6,3%. Toate răspunsurile tumorale s-au menținut pentru > 18 săptămâni. În acest studiu, 16 din cei 35 pacienți cu BCM se încadrau în subtipul vascular hialin; 31%

din acești pacienți au avut un răspuns radiologic pe baza evaluării independente și 88% au prezentat un răspuns clasificat ca beneficiu clinic conform definiției din protocol.

Studiul 3

Un studiu clinic de fază 2, în regim deschis, multicentric, nerandomizat, a evaluat siguranța și eficacitatea tratamentului extins cu siltuximab la 60 de pacienți cu BCM care fuseseră anterior înrolați în Studiul 1 (41 de pacienți) sau Studiul 2 (19 pacienți). Valoarea mediană a duratei tratamentului cu siltuximab a fost de 5,52 ani (interval între 0,8 și 10,8 ani); peste 50% dintre pacienți au fost tratați cu siltuximab timp de ≥ 5 ani. După o perioadă mediană de monitorizare de 6 ani, niciunul dintre cei 60 de pacienți nu a decedat, iar menținerea controlului asupra bolii a fost demonstrată la 58 dintre cei 60 de pacienți.

Cea mai mare doză totală administrată în studiile clinice

Cea mai mare doză totală de siltuximab administrată în oricare din studiile clinice desfășurate până în prezent a fost de 2190 mg (11 mg/kg).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu siltuximab la toate subgrupele de copii și adolescenți în BC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După prima administrare a siltuximab (doze variind între 0,9 și 15 mg/kg), aria de sub curba variației în timp a concentrației plasmatice (ASC) și concentrația serică maximă (C_{max}) au crescut proporțional cu doza, iar clearance-ul (Cl) a rămas independent de doză. În urma administrării unei doze unice în regimul de dozaj recomandat (11 mg/kg, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni) clearance-ul a fost de $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/zi, iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost de $16,3 \pm 4,2$ zile. După administrarea de doze repetate, la doza recomandată, s-a demonstrat că clearance-ul siltuximab este invariabil în timp, iar acumularea sistemică a fost moderată (indice de acumulare de 1,7). În concordanță cu timpul de înjumătățire plasmatică după administrarea primei doze, concentrațiile plasmatice au atins valori la starea de echilibru până la a șasea perfuzie (la intervale de 3 săptămâni), cu o medie (\pm DS) a concentrațiilor maxime și minime de 332 ± 139 și respectiv, 84 ± 66 mcg/ml.

Imunogenitate

La fel ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențial de dezvoltare de anticorpi anti-medicament (imunogenitate). Imunogenitatea siltuximab a fost evaluată folosind metode de analiză imunoenzimatică (EIA) cu antigen și teste imunologice pe bază de electrochemiluminiscentă (ECL) (ECLIA).

În studiile clinice inclusiv în studiile cu monoterapie și tratament de asociere, au fost disponibile probe de la un număr total de 432 pacienți pentru testarea anticorpilor anti-siltuximab, din care 189 de pacienți au avut cel puțin un eșantion evaluat cu testul ECLIA cu toleranță ridicată la medicamente. Rata de incidență a anticorpilor anti-siltuximab detectabili a fost de 0,9% (4/432) în total și de 2,1% (4/189) la pacienții cu cel puțin un eșantion evaluat cu testul ECLIA cu toleranță ridicată la medicamente. Ulterior au fost efectuate analize de imunogenitate pentru toate eșantioanele pozitive provenind de la cei 4 pacienți cu anticorpi anti-siltuximab detectabili. Niciunul dintre acești pacienți nu a avut anticorpi neutralizanți. Nu au fost identificate dovezi de modificare a siguranței sau a eficacității la pacienții care au dezvoltat anticorpi la siltuximab.

Categorii speciale de pacienți

Analizele de FC populațională între studii au fost efectuate folosind datele de la 378 de pacienți cu o varietate de afecțiuni care au primit monoterapie cu siltuximab la doze variind între 0,9 și 15 mg/kg. În aceste analize au fost evaluate efectele diferitelor variabile concomitente asupra FC siltuximab.

Clearance-ul siltuximab a crescut în cazul greutateii corporale crescute, cu toate acestea, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală deoarece doza se stabilește sub forma mg/kg.

Următorii factori nu au avut niciun efect clinic asupra clearance-ului siltuximab: sex, vârstă și etnie . Nu a fost evaluat efectul statusului anticorpi anti-siltuximab, deoarece a existat un număr insuficient de pacienți cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-siltuximab.

Vârșnici

Farmacocinetica populațională a siltuximab a fost analizată pentru a evalua efectele caracteristicilor demografice. Rezultatele nu au arătat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește FC siltuximab la pacienți cu vârsta peste 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai tineri.

Insuficiență renală

Nu s-a efectuat niciun studiu formal privind efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii siltuximab. Pentru pacienții cu un clearance al creatininei calculat la momentul inițial de 12 ml/min sau mai mare, nu a existat niciun efect semnificativ asupra FC siltuximab. Patru pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei între 12 și 30 ml/min) au fost incluși în setul de date.

Insuficiență hepatică

Nu s-a efectuat niciun studiu formal privind efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii siltuximab. Pentru pacienții care la momentul inițial aveau valori ale alanin transaminazei până la de 3,7 ori peste limita superioară a valorilor normale, valori inițiale ale albuminei între 15 și 58 g/l și valori inițiale ale bilirubinei între 1,7 și 42,8 mg/dl nu a existat nici un efect semnificativ asupra FC siltuximab.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile pentru evaluarea toxicității în urma dozelor repetate efectuate la maimuțe cynomolgus tinere la doze de 9,2 și 46 mg/kg/săptămână (o expunere cu până la 22% mai mare decât la pacienții care primesc 11 mg/kg o dată la 3 săptămâni) cu siltuximab nu au evidențiat semne care să indice toxicitate. A fost observată o ușoară reducere a răspunsului anticorpilor dependent de celulele T și o reducere a dimensiunii centrelor germinale splenice în urma imunizării cu hemocianină de lipitoare (KLH) acestea fiind considerate a fi răspunsuri farmacologice ale inhibării IL-6 și fără importanță toxicologică.

Siltuximab (9,2 și 46 mg/kg/săptămână) nu a produs niciun tip de toxicitate la nivelul tractului reproductiv la maimuțele cynomolgus. La șoarecii dozați subcutanat cu un anticorp monoclonal IL-6 anti-murinic nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine.

În timpul unui studiu privind dezvoltarea embrio-fetală în care siltuximab s-a administrat intravenos la maimuțe cynomolgus gestante (zile de gestație 20-118) la doze de 9,2 și 46 mg/kg/săptămână nu s-a observat nicio toxicitate maternă sau fetală. Siltuximab a traversat placenta în perioada de gestație și astfel concentrațiile fetale plasmatice de siltuximab în ziua de gestație (ZG) 140 erau similare concentrațiilor materne. Examinarea histopatologică a țesuturilor limfoide obținute de la feteși în ZG140 nu au prezentat anomalii morfologice în ceea ce privește dezvoltarea sistemului imunitar.

Nu au fost efectuate cu siltuximab studii privind carcinogenitatea la rozătoare. Dovezile din studiile efectuate cu siltuximab și alți inhibitori de IL-6 sugerează un potențial redus al siltuximab de a cauza carcinogenitate. Cu toate acestea, există, de asemenea, dovezi care sugerează că inhibarea IL-6 poate suprima răspunsurile imune, supravegherea imună și poate scădea capacitatea de apărare împotriva tumorilor stabilite. Prin urmare, nu poate fi exclusă în totalitate o sensibilitate crescută la tumori specifice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat monohidrat de histidină
Polisorbat 80
Zaharoză

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După reconstituire și diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru până la 8 ore la temperatura camerei (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere /reconstituire /diluare exclude riscul de contaminare microbiană, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschidere sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de sticlă tip 1 de 8 ml cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off ce conține 100 mg de siltuximab. Ambalaj cu 1 flacon.

SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon de sticlă tip 1 de 30 ml cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off ce conține 400 mg de siltuximab. Ambalaj cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este de unică folosință.

- Utilizați tehnica aseptică.
- Se calculează doza, volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT și numărul de flacoane necesare. Acul recomandat pentru preparare este de calibrul 21 și 1 ½ inch (38 mm). Pungile de perfuzie (250 ml) trebuie să conțină dextroză 5% și trebuie să fie din policlorură de vinil (PVC), sau poliolefină (PO) sau polipropilenă (PP) sau polietilenă (PE). Alternativ, pot fi utilizate flacoane de PE.
- Se lasă flaconul(ele) de SYLVANT să ajungă la temperatura camerei (între 15°C și 25°C) timp de aproximativ 30 de minute. SYLVANT trebuie să rămână la temperatura camerei pe durata preparării.

Fiecare flacon de 100 mg va fi reconstituit cu 5,2 ml de apă pentru preparate injectabile, de unică folosință, pentru a se obține o soluție de 20 mg/ml.

Fiecare flacon de 400 mg va fi reconstituit cu 20 ml de apă pentru preparate injectabile, de unică folosință, pentru a se obține o soluție de 20 mg/ml.

- Rotiți ușor (NU AGITAȚI SAU SCUTURAȚI SAU ROTIȚI ENERGIC) flacoanele reconstituite pentru a ajuta la dizolvarea pulberii. Nu scoateți conținutul decât după ce pulberea s-a dizolvat complet. Pulberea trebuie să se dizolve în mai puțin de 60 de minute. Inspectați vizual flacoanele pentru a observa formarea de particule și modificări de culoare înainte de pregătirea dozei. Nu utilizați dacă observați opacități sau particule străine și/sau modificări de culoare ale soluției.
- Diluați volumul total al dozei de soluție reconstituită la 250 ml cu dextroză sterilă 5%, prin retragerea unui volum egal cu volumul de SYLVANT reconstituit din punga de 250 ml cu soluție de dextroză 5%. Se adaugă încet volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT în punga de perfuzie de 250 ml. Se amestecă ușor.
- Soluția reconstituită poate fi păstrată maxim 2 ore înainte de adăugarea în punga pentru administrare intravenoasă. Perfuzia trebuie să se finalizeze în decurs de 6 ore de la adăugarea soluției reconstituite în punga de perfuzie. Soluția diluată se va administra într-un interval de 1 oră, utilizând seturi de administrare cu linii PVC sau poliuretan (PU) sau PE, ce conțin în interiorul liniei un filtru de 0,2 microni din polietersulfonă (PES). SYLVANT nu conține conservanți, prin urmare nu trebuie păstrat niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării.
- Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică și biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a SYLVANT cu alte medicamente. Nu administrați SYLVANT concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
- Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/14/928/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 mai 2014
Data ultimei reînnoiri: 2 aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Statele Unite

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Trebuie stabilit un registru în care să se strângă informații despre pacienții cu boala Castleman, care sunt candidați pentru tratament cu Sylvant sau care urmează tratament cu Sylvant. Registrul trebuie menținut fie până la înscrierea unui număr de 100 pacienți sau pe o perioadă de 5 ani, oricare dintre acestea durează mai mult. DAPP trebuie să furnizeze date în format tabelar către CHMP o dată la 12 luni conform cu ciclul RPAS (raport periodic actualizat privind siguranța) incluzând date doar pentru acei pacienți care sunt candidați pentru tratament cu siltuximab.	Protocol: 31/12/2014 Prima actualizare în format tabelar: 30/11/2015 (conform ciclului RPAS preconizat)

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
siltuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține siltuximab 100 mg. După reconstituire soluția conține siltuximab 20 mg per ml.
Fiecare flacon conține siltuximab 400 mg. După reconstituire soluția conține siltuximab 20 mg per ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, polisorbitat 80, zaharoză.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informațiilor în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC- COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat
SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat
siltuximab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
siltuximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SYLVANT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze SYLVANT
3. Cum se administrează SYLVANT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SYLVANT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SYLVANT și pentru ce se utilizează

Ce este SYLVANT

SYLVANT este un medicament care conține substanța activă siltuximab.

Siltuximab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care se leagă selectiv de un antigen (o proteină țintă) din corp numit interleukina-6 (IL-6).

Pentru ce se folosește SYLVANT

SYLVANT este utilizat în tratamentul bolii Castleman multicentrice (BCM) la pacienți adulți care nu sunt infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu virusul herpetic uman de tip-8 (VHU-8).

Boala Castleman multicentrică se manifestă prin apariția de tumori benigne (excrescențe non-canceroase) în ganglionii limfatici din corp. Simptomele acestei boli pot include senzație de oboseală, transpirații în timpul nopții, senzații de furnicături și pierdere a poftei de mâncare.

Cum acționează SYLVANT

Pacienții cu BCM produc în exces IL-6 și se consideră că acest fapt contribuie la creșterea anormală a unor celule din ganglionii limfatici. Prin legarea de IL-6, siltuximab blochează activitatea acestuia și oprește creșterea celulară anormală. Acest lucru ajută la reducerea dimensiunii ganglionilor limfatici afectați, ceea ce reduce simptomele bolii și ar trebui să vă ajute să vă îndepliniți activitățile zilnice normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze SYLVANT

Nu trebuie să vi se administreze SYLVANT dacă:

Sunteți foarte alergic la siltuximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze SYLVANT, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți în prezent o infecție – deoarece SYLVANT vă poate reduce capacitatea de a resimți prezența infecțiilor sau a lupta cu infecțiile, iar acestea se pot agrava.
- sunteți programat pentru vaccinare sau trebuie să faceți un vaccin în viitorul apropiat – deoarece anumite vaccinuri nu trebuie administrate împreună cu SYLVANT.
- aveți o cantitate crescută de grăsimi în sânge (hipertrigliceridemie) – deoarece SYLVANT poate crește aceste valori. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente pentru a corecta acest lucru.
- aveți o afecțiune cum este ulcer la nivelul stomacului sau diverticulită care poate crește riscul de apariție a unei perforații în stomac sau intestin (perforație gastrointestinală). Semnele de apariție a unei astfel de perforații includ agravarea durerilor de stomac, stare de rău (greață), modificări de tranzit intestinal și febră – dacă prezentați oricare din aceste simptome, adresați-vă imediat medicului.
- aveți o boală de ficat sau modificări apărute la testele de evaluare a funcției ficatului din sânge. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea dumneavoastră și funcția ficatului.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze SYLVANT.

Reacții alergice

Spuneți imediat medicului dacă aveți o reacție alergică severă în timpul sau după terminarea perfuziei. Semnele includ dificultăți de respirație, durere în piept, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, umflarea a buzelor sau erupții trecătoare pe piele.

Infecții

Puteți fi mai predispus la infecții în timpul tratamentului cu SYLVANT.

Aceste infecții pot fi grave, cum este pneumonia sau infecția sângelui (denumită și “septicemie”).

Spuneți imediat medicului dacă aveți orice semne de infecție în timpul tratamentului cu SYLVANT. Semnele includ: tuse, simptome asemănătoare gripei, stare de rău, înroșire sau înfierbântare a pielii, febră. Este posibil ca medicul să vă oprească imediat tratamentul cu SYLVANT.

Copii și adolescenți

Nu se cunoaște dacă SYLVANT este sigur și eficace la această categorie de pacienți, prin urmare SYLVANT nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

SYLVANT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- teofilină, utilizată în tratamentul astmului bronșic
- warfarină, pentru subțierea sângelui
- ciclosporină, utilizată în timpul sau după transplantul de organ
- contraceptive orale, utilizate pentru prevenirea sarcinii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să vi se administreze SYLVANT.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- SYLVANT nu este recomandat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă SYLVANT poate afecta copilul sau femeia gravidă sau care alăptează.

- Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu SYLVANT și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție în această perioadă.
- În unele cazuri, dacă sunteți gravidă și aveți nevoie de tratament pentru BCM, medicul dumneavoastră vă poate informa că beneficiul tratamentului cu SYLVANT pentru sănătatea dumneavoastră depășește riscurile posibile pentru copilul nenăscut, inclusiv riscul crescut de infecție și utilizarea anumitor vaccinuri la copiii născuți de mame care au fost expuse la SYLVANT în timpul sarcinii.
- Nu se cunoaște dacă SYLVANT trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți lua SYLVANT în continuare sau dacă veți alăpta și veți întrerupe tratamentul cu SYLVANT.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cel mai probabil, SYLVANT nu vă afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi orice instrumente sau utilaje.

3. Cum să utilizați SYLVANT

SYLVANT vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, numai în cadrul unui spital sau al unei clinici.

- Doza recomandată este de 11 miligrame per/kilogram greutate corporală administrată o dată la 3 săptămâni.
- SYLVANT se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă (prin picurare în venă, de obicei la nivelul brațului).
- Se va administra încet, în decurs de 1 oră.
- În timpul perfuziei cu SYLVANT, veți fi monitorizat pentru apariția reacțiilor adverse.
- Vi se va administra tratament până când veți decide împreună cu medicul dumneavoastră că tratamentul nu vă mai aduce beneficii.

Dacă vi se administrează mai mult SYLVANT decât trebuie

Deoarece acest medicament vi se va administra de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, este improbabil să vi se administreze prea mult. Dacă credeți că vi s-a administrat mai mult SYLVANT, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Nu se știe ce reacții adverse ar putea apărea ca urmare a administrării mai mult SYLVANT decât trebuie.

Dacă opriți tratamentul cu SYLVANT

Nu trebuie să opriți tratamentul cu SYLVANT fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară cu acest medicament:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse deoarece acesta ar putea să vă oprească tratamentul:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- reacție alergică severă – semnele pot include: dificultăți de respirație, durere în piept, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, umflare a buzelor sau erupție trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse includ:

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de globule albe (neutropenie)
- scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie)
- mâncărimi
- erupție trecătoare pe piele, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (eczeme)
- creștere a cantității de grăsimi din sânge (hipertrigliceridemie)
- valori crescute de „acid uric” în sânge, care pot cauza gută
- rezultate anormale la testele funcției rinichiului
- umflare a brațelor, picioarelor, gâtului sau a feței
- tensiune arterială crescută
- infecții ale căilor respiratorii – de exemplu la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului
- infecții ale tractului urinar
- răceală
- dureri în gât
- durere sau disconfort la nivelul stomacului, constipație, diaree, arsuri la stomac, ulcerații (leziuni) la nivelul gurii, greață, vărsături
- senzație de amețeală
- dureri de cap
- dureri articulare, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- creștere în greutate.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- nivel crescut de colesterol în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SYLVANT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați dacă observați opacități sau particule străine și/sau dacă soluția pare decolorată după reconstituire.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SYLVANT

- Substanța activă este siltuximab. Fiecare flacon de unică folosință conține siltuximab 100 mg. După reconstituire, soluția conține siltuximab 20 mg per ml.
- Celelalte componente (excipienți) sunt histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, polisorbitat 80 și zaharoză.

Cum arată SYLVANT și conținutul ambalajului

- SYLVANT este disponibil într-un flacon de sticlă ce conține pulbere de culoare albă pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).
- SYLVANT este disponibil în ambalaje ce conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate doar profesioniștilor în domeniul sănătății:

Acest medicament este de unică folosință.

1. Utilizați tehnica aseptică.
2. Se calculează doza, volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT și numărul de flacoane necesare. Acul recomandat pentru preparare este de calibrul 21 și 1 ½ inch (38 mm). Pungile de perfuzie (250 ml) trebuie să conțină dextroză 5% și trebuie să fie din policlorură de vinil (PVC), sau poliiolefină (PO) sau polipropilenă (PP) sau polietilenă (PE). Alternativ, pot fi utilizate flacoane de PE.
3. Se lasă flaconul(ele) de SYLVANT să ajungă la temperatura camerei (15°C - 25°C) timp de aproximativ 30 de minute. SYLVANT trebuie să rămână la temperatura camerei pe durata preparării. Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 5,2 ml apă pentru preparate injectabile, de unică folosință, pentru a se obține o soluție de 20 mg/ml.
4. Rotiți ușor (NU AGITAȚI SAU SCUTURAȚI SAU ROTIȚI ENERGIC) flacoanele reconstituite pentru a ajuta la dizolvarea pulberii. Nu scoateți conținutul decât după ce pulberea s-a dizolvat complet. Pulberea trebuie să se dizolve în mai puțin de 60 de minute. Inspectați vizual flacoanele pentru a observa formarea de particule și modificări de culoare înainte de pregătirea dozei. Nu utilizați dacă observați opacități sau particule străine și/sau modificări de culoare ale soluției.
5. Diluați volumul total al dozei de soluție reconstituită la 250 ml cu dextroză sterilă 5%, prin retragerea unui volum egal cu volumul de SYLVANT reconstituit din punga de 250 ml cu soluție de dextroză 5%. Se adaugă încet volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT în punga de perfuzie de 250 ml. Se amestecă ușor.
6. Soluția reconstituită poate fi păstrată maxim 2 ore înainte de adăugarea în punga intravenoasă. Perfuzia trebuie să se finalizeze în decurs de 6 ore de la adăugarea soluției reconstituite în punga de perfuzie. Soluția diluată se va administra într-un interval de 1 oră, utilizând seturi de administrare cu linii PVC sau poliuretan (PU) sau PE ce conțin în interiorul liniei un filtru de

- 0,2 microni din polietersulfonă (PES). SYLVANT nu conține conservanți; prin urmare nu trebuie păstrat niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării.
7. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică și biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a SYLVANT cu alte medicamente. Nu administrați SYLVANT concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
 8. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie clar înregistrate denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat.

Prospect: Informații pentru pacient

SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
siltuximab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SYLVANT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze SYLVANT
3. Cum se administrează SYLVANT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SYLVANT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SYLVANT și pentru ce se utilizează

Ce este SYLVANT

SYLVANT este un medicament care conține substanța activă siltuximab.

Siltuximab este un anticorp monoclonal (un tip de proteină specializată) care se leagă selectiv de un antigen (o proteină țintă) din corp numit interleukina-6 (IL-6).

Pentru ce se folosește SYLVANT

SYLVANT este utilizat în tratamentul bolii Castleman multicentrice (BCM) la pacienți adulți care nu sunt infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau cu virusul herpetic uman de tip-8 (VHU-8).

Boala Castleman multicentrică se manifestă prin apariția de tumori benigne (excrescențe non-canceroase) în ganglionii limfatici din corp. Simptomele acestei boli pot include senzație de oboseală, transpirații în timpul nopții, senzații de furnicături și pierdere a poftei de mâncare.

Cum acționează SYLVANT

Pacienții cu BCM produc în exces IL-6 și se consideră că acest fapt contribuie la creșterea anormală a unor celule din ganglionii limfatici. Prin legarea de IL-6, siltuximab blochează activitatea acestuia și oprește creșterea celulară anormală. Acest lucru ajută la reducerea dimensiunii ganglionilor limfatici afectați, ceea ce reduce simptomele bolii și ar trebui să vă ajute să vă îndepliniți activitățile zilnice normale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze SYLVANT

Nu trebuie să vi se administreze SYLVANT dacă:

Sunteți foarte alergic la siltuximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze SYLVANT, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți în prezent o infecție - deoarece SYLVANT vă poate reduce capacitatea de a resimți prezența infecțiilor sau a lupta cu infecțiile, iar acestea se pot agrava.
- sunteți programat pentru vaccinare sau trebuie să faceți un vaccin în viitorul apropiat – deoarece anumite vaccinuri nu trebuie administrate împreună cu SYLVANT.
- aveți o cantitate crescută de grăsimi în sânge (hipertrigliceridemie) – deoarece SYLVANT poate crește aceste valori. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie medicamente pentru a corecta acest lucru.
- aveți o afecțiune cum este ulcer la nivelul stomacului sau diverticulită care poate crește riscul de apariție a unei perforații în stomac sau intestin (perforație gastrointestinală). Semnele de apariție a unei astfel de perforații includ agravarea durerilor de stomac, stare de rău (greață), modificări de tranzit intestinal și febră – dacă prezentați oricare din aceste simptome, adresați-vă imediat medicului.
- aveți o boală de ficat sau modificări apărute la testele de evaluare a funcției ficatului din sânge. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea dumneavoastră și funcția ficatului.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să vi se administreze SYLVANT.

Reacții alergice

Spuneți imediat medicului dacă aveți o reacție alergică severă în timpul sau după terminarea perfuziei. Semnele includ dificultăți de respirație, durere în piept, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, umflarea a buzelor sau erupții trecătoare pe piele.

Infecții

Puteți fi mai predispus la infecții în timpul tratamentului cu SYLVANT.

Aceste infecții pot fi grave, cum este pneumonia sau infecția sângelui (denumită și “septicemie”).

Spuneți imediat medicului dacă aveți orice semne de infecție în timpul tratamentului cu SYLVANT. Semnele includ: tuse, simptome asemănătoare gripei, stare de rău, înroșire sau înfierbântare a pielii, febră. Este posibil ca medicul să vă oprească imediat tratamentul cu SYLVANT.

Copii și adolescenți

Nu se cunoaște dacă SYLVANT este sigur și eficient la această categorie de pacienți, prin urmare SYLVANT nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

SYLVANT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- teofilină, utilizată în tratamentul astmului bronșic
- warfarină, pentru subțierea sângelui
- ciclosporină, utilizată în timpul sau după transplantul de organ
- contraceptive orale, utilizate pentru prevenirea sarcinii.

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să vi se administreze SYLVANT.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- SYLVANT nu este recomandat în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă SYLVANT poate afecta copilul sau femeia gravidă sau care alăptează.

- Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu SYLVANT și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție în această perioadă.
- În unele cazuri, dacă sunteți gravidă și aveți nevoie de tratament pentru BCM, medicul dumneavoastră vă poate informa că beneficiul tratamentului cu SYLVANT pentru sănătatea dumneavoastră depășește riscurile posibile pentru copilul nenăscut, inclusiv riscul crescut de infecție și utilizarea anumitor vaccinuri la copiii născuți de mame care au fost expuse la SYLVANT în timpul sarcinii.
- Nu se cunoaște dacă SYLVANT trece în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți lua SYLVANT în continuare sau dacă veți alăpta și veți întrerupe tratamentul cu SYLVANT.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cel mai probabil, SYLVANT nu vă afectează capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi orice instrumente sau utilaje.

3. Cum să utilizați SYLVANT

SYLVANT vi se va administra de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, numai în cadrul unui spital sau al unei clinici.

- Doza recomandată este de 11 miligrame per/kilogram greutate corporală administrată o dată la 3 săptămâni.
- SYLVANT se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă (prin picurare în venă, de obicei la nivelul brațului).
- Se va administra încet, în decurs de 1 oră.
- În timpul perfuziei cu SYLVANT, veți fi monitorizat pentru apariția reacțiilor adverse.
- Vi se va administra tratament până când veți decide împreună cu medicul dumneavoastră că tratamentul nu vă mai aduce beneficii.

Dacă vi se administrează mai mult SYLVANT decât trebuie

Deoarece acest medicament vi se va administra de medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, este improbabil să vi se administreze prea mult. Dacă credeți că vi s-a administrat mai mult SYLVANT, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Nu se știe ce reacții adverse ar putea apărea ca urmare a administrării mai mult SYLVANT decât trebuie.

Dacă opriți tratamentul cu SYLVANT

Nu trebuie să opriți tratamentul cu SYLVANT fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot să apară cu acest medicament:

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse deoarece acesta ar putea să vă oprească tratamentul:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- reacție alergică severă – semnele pot include: dificultăți de respirație, durere în piept, respirație șuierătoare, amețeli severe sau stare de confuzie, umflare a buzelor sau erupție trecătoare pe piele.

Alte reacții adverse includ:

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- scădere a numărului de globule albe (neutropenie)
- scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie)
- mâncărimi
- erupție trecătoare pe piele, erupție pe piele însoțită de mâncărimi (eczeme)
- creștere a cantității de grăsimi din sânge (hipertrigliceridemie)
- valori crescute de „acid uric” în sânge, care pot cauza guta
- rezultate anormale la testele funcției rinichiului
- umflare a brațelor, picioarelor, gâtului sau a feței
- tensiune arterială crescută
- infecții ale căilor respiratorii – de exemplu la nivelul nasului, sinusurilor sau gâtului
- infecții ale tractului urinar
- răceală
- dureri în gât
- durere sau disconfort la nivelul stomacului, constipație, diaree, arsuri la stomac, ulcerații (leziuni) la nivelul gurii, greață, vărsături
- senzație de amețeală
- dureri de cap
- dureri articulare, dureri la nivelul brațelor sau picioarelor
- creștere în greutate.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- nivel crescut de colesterol în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SYLVANT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați dacă observați opacități sau particule străine și/sau dacă soluția pare decolorată după reconstituire.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține SYLVANT**

- Substanța activă este siltuximab. Fiecare flacon de unică folosință conține siltuximab 400 mg. După reconstituire, soluția conține siltuximab 20 mg per ml.
- Celelalte componente (excipienți) sunt histidină, clorhidrat monohidrat de histidină, polisorbitat 80 și zaharoză.

Cum arată SYLVANT și conținutul ambalajului

- SYLVANT este disponibil într-un flacon de sticlă ce conține pulbere de culoare albă pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).
- SYLVANT este disponibil în ambalaje ce conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate doar profesioniștilor în domeniul sănătății:

Acest medicament este de unică folosință.

1. Utilizați tehnica aseptică.
2. Se calculează doza, volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT și numărul de flacoane necesare. Acul recomandat pentru preparare este de calibrul 21 și 1 ½ inch (38 mm). Pungile de perfuzie (250 ml) trebuie să conțină dextroză 5% și trebuie să fie din policlorură de vinil (PVC) sau poliolefină (PO) sau polipropilenă (PP) sau polietilenă (PE). Alternativ, pot fi utilizate flacoane de PE.
3. Se lasă flaconul(ele) de SYLVANT să ajungă la temperatura camerei (15°C - 25°C) timp de aproximativ 30 de minute. SYLVANT trebuie să rămână la temperatura camerei pe durata preparării. Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 20,0 ml apă pentru preparate injectabile, de unică folosință, pentru a se obține o soluție de 20 mg/ml.
4. Rotiți ușor (NU AGITAȚI SAU SCUTURAȚI SAU ROTIȚI ENERGIC) flacoanele reconstituite pentru a ajuta la dizolvarea pulberii. Nu scoateți conținutul decât după ce pulberea s-a dizolvat complet. Pulberea trebuie să se dizolve în mai puțin de 60 de minute. Inspectați vizual flacoanele pentru a observa formarea de particule și modificări de culoare înainte de pregătirea dozei. Nu utilizați dacă observați opacități sau particule străine și/sau modificări de culoare ale soluției.
5. Diluați volumul total al dozei de soluție reconstituită la 250 ml cu dextroză sterilă 5%, prin retragerea unui volum egal cu volumul de SYLVANT reconstituit din punga de 250 ml cu soluție de dextroză 5%. Se adaugă încet volumul total al soluției reconstituite de SYLVANT în punga de perfuzie de 250 ml. Se amestecă ușor.
6. Soluția reconstituită poate fi păstrată maxim 2 ore înainte de adăugarea în punga intravenoasă. Perfuzia trebuie să se finalizeze în decurs de 6 ore de la adăugarea soluției reconstituite în punga de perfuzie. Soluția diluată se va administra într-un interval de 1 oră, utilizând seturi de administrare cu linii PVC sau poliuretan (PU) sau PE ce conțin în interiorul liniei un filtru de

- 0,2 microni din polietersulfonă (PES). SYLVANT nu conține conservanți; prin urmare nu trebuie păstrat niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării.
7. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică și biochimică pentru a evalua administrarea concomitentă a SYLVANT cu alte medicamente. Nu administrați SYLVANT concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente.
 8. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie clar înregistrate denumirea comercială și numărul de lot al medicamentului administrat.