

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg siltuksymabu, proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg siltuksymabu w 1 ml.

SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 400 mg siltuksymabu, proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg siltuksymabu w 1 ml.

Siltuksymab to chimeryczna (ludzko-mysia) immunoglobulina G1κ (IgG1κ) przeciwciało monoklonalne, wytwarzane za pomocą technologii rekombinacji DNA w linii komórkowej z jajników chomika chińskiego (CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka 100 mg zawiera 0,8 mg polisorbatu 80.

Każda fiolka 400 mg zawiera 3,2 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Produkt jest liofilizowanym białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt SYLVANT jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wieloogniskową chorobą Castleman'a (*ang. multicentric Castleman's disease, MCD*) niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny w warunkach odpowiedniego nadzoru medycznego.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 11 mg/kg siltuksymabu podawana we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę co 3 tygodnie aż do niepowodzenia leczenia.

Kryteria leczenia

Należy wykonywać badania hematologiczne przed podaniem każdej dawki produktu SYLVANT przez pierwsze 12 miesięcy a następnie co trzeci cykl. Przed podaniem infuzji, należy rozważyć opóźnienie podania dawki, jeśli nie są spełnione kryteria wymienione w Tabeli 1. Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Tabela 1: Kryteria terapii

Parametr laboratoryjny	Wymagania przed pierwszym podaniem produktu SYLVANT	Kryteria wznowienia leczenia
Całkowita liczba neutrofilów	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Liczba płytek	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a Produkt SYLVANT może zwiększać stężenie hemoglobiny u pacjentów z MCD

Leczenie produktem SYLVANT powinno być wstrzymane, jeśli pacjent ma ciężkie zakażenie lub jakiegokolwiek toksyczne działanie niehematologiczne i może być wznowione w tej samej dawce po wyleczeniu.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją, anafilaksja, ciężka reakcja alergiczna lub zespół uwalniania cytokin związany z infuzją, należy przerwać dalsze podawanie produktu SYLVANT. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego, jeśli wystąpi opóźnienie większe niż 2 dawki z powodu toksyczności związanej z leczeniem w ciągu pierwszych 48 tygodni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono w badaniach klinicznych większych różnic w farmakokinetyce (PK) lub w profilu bezpieczeństwa. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie przeprowadzano oficjalnych badań oceniających farmakokinetykę siltuksymabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności siltuksymabu u dzieci w wieku do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Siltuksymab musi być podawany we wlewie dożylnym.

Instrukcja dotycząca odtworzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Jednocześnie występujące ciężkie zakażenia

Zakażenia, w tym miejscowe, należy wyleczyć przed zastosowaniem produktu SYLVANT. W trakcie

badan klinicznych stwierdzano ciężkie zakażenia, w tym zapalenie płuc i posocznicę (patrz punkt 4.8).

W badaniu klinicznym stwierdzano hipoglobulinemię u 4 do 11,3% pacjentów.

U 4 do 11% pacjentów w badaniu MCD (Badanie 1) stwierdzano zmniejszenie poniżej normy stężeń IgG, IgA lub IgM.

Ze wszystkich badań klinicznych produktu SYLVANT wykluczano pacjentów z istotnymi klinicznie zakażeniami, w tym z dodatnim wynikiem testu na antygen powierzchniowy WZW B. U pacjentów ze szpiczakami mnogim zgłoszono dwa przypadki reaktywacji WZW B podczas podawania produktu SYLVANT jednocześnie z dużą dawką deksametazonu oraz bortezomibem, melfalanem i prednizonem.

Produkt SYLVANT może maskować objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrego stanu zapalnego w tym hamowanie gorączki i białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP). Dlatego w celu wykrycia ciężkich zakażeń należy dokładnie obserwować pacjentów otrzymujących leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych, atenuowanych szczepionek jednocześnie lub w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem podawania produktu SYLVANT, gdyż bezpieczeństwo kliniczne nie zostało ustalone.

Parametry lipidowe

U pacjentów leczonych produktem SYLVANT stwierdzano zwiększenie stężeń (parametrów lipidowych) trójglicerydów i cholesterolu (patrz punkt 4.8). Z pacjentami należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Podczas dożylniej infuzji produktu SYLVANT, łagodne i umiarkowane reakcje związane z infuzją można złagodzić zmniejszając szybkość wlewu lub go zatrzymując. Po ustąpieniu reakcji można rozważyć wznowienie infuzji z mniejszą prędkością oraz podawanie leków przeciwhistaminowych, paracetamolu i kortykosteroidów. U pacjentów, którzy nie tolerują infuzji mimo podjętych w/w działań, produkt SYLVANT należy odstawić. Podczas lub po infuzji, leczenie należy zakończyć u pacjentów, którzy mają ciężkie reakcje nadwrażliwości podczas infuzji (np. anafilaksja). Postępowanie z ciężkimi reakcjami związanymi z infuzją powinno być zależne od objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji. Odpowiedni personel i produkty lecznicze muszą być dostępne w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.8).

Nowotwory złośliwe

Produkty lecznicze wpływające na układ immunologiczny mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Na podstawie ograniczonych doświadczeń z siltuksymabem aktualne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych siltuksymabu stwierdzano perforację przewodu pokarmowego, jednak nie w badaniach MCD. Należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego. Natychmiast badać pacjentów wykazujących objawy, które mogą być związane lub wskazywać na perforację przewodu pokarmowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Po leczeniu produktem SYLVANT w badaniach klinicznych zgłaszano przemijające lub okresowe łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych lub innych badań czynnościowych wątroby, takich jak stężenia bilirubiny. Należy obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz i stężeniem bilirubiny podczas leczenia produktem SYLVANT.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 100 mg i 3,2 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 400 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach przedklinicznych interleukina-6 (IL-6) zmniejszała aktywność cytochromu P450 (CYP450). Wiązanie biologicznie czynnej IL-6 przez siltuksymab może skutkować zwiększeniem metabolizmu substratów CYP450, ponieważ aktywność enzymu CYP450 ulega normalizacji. Dlatego podawanie siltuksymabu z substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym może zmieniać działanie terapeutyczne i toksyczne tych produktów leczniczych z powodu ingerencji w szlaki metaboliczne w CYP450. Po rozpoczęciu lub zakończeniu stosowania siltuksymabu u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze będące substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, zalecana jest obserwacja działania (np. warfaryny) lub badanie stężenia produktu leczniczego (np. cyklosporyny lub teofiliny). Dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego należy w razie potrzeby dostosować. Wpływ siltuksymabu na aktywność CYP450 może się utrzymywać przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Należy również zachować ostrożność, gdy siltuksymab jest podawany jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A4, wtedy kiedy zmniejszenie skuteczności jest niepożądane (np. doustne środki antykoncepcyjne).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji w tej populacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas i do 3 miesięcy od zakończenia terapii (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania siltuksymabu u kobiet w okresie ciąży. Badania siltuksymabu na zwierzętach nie wykazały działań niepożądanych mających wpływ na ciążę ani na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania siltuksymabu w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Siltuksymab można podawać kobiecie w ciąży, tylko jeśli korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

Jak w przypadku innych przeciwciał należących do immunoglobulin klasy G, siltuksymab przenika przez łożysko, co stwierdzano w badaniach u małp. W związku z tym, niemowlęta matek leczonych siltuksymabem mogą być narażone na większe ryzyko zakażeń i zaleca się ostrożność przy podawaniu żywych szczepionek tym dzieciom (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy siltuksymab przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie siltuksymabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano u pacjentów wpływu siltuksymabu na płodność. Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na wpływ siltuksymabu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Siltuksymab nie ma lub ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych dotyczących choroby Castleman'a (CD) występującymi u > 20% pacjentów otrzymujących siltuksymab były: zakażenia (w tym infekcje górnych dróg oddechowych), świąd, wysypka, ból stawów i biegunka.

Najcięższym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem siltuksymabu była reakcja anafilaktyczna.

Dane zebrane od wszystkich pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii (n = 370) tworzą ogólną podstawę oceny bezpieczeństwa.

Tabela 2 pokazuje częstości stwierdzonych działań niepożądanych u 87 pacjentów z MCD (Badanie 1, Badanie 2 i Badanie 3) leczonych zalecaną dawką 11 mg/kg co 3 tygodnie (szczegóły przedstawiono w punkcie 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z MCD leczonych siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z MCD leczonych siltuksymabem^a

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie nosa i gardła
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
bardzo często	Neutropenia, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	Reakcja anafilaktyczna
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
bardzo często	Hipertrójglicerydemia, hiperurykemia
często	Hipercholesterolemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
bardzo często	Nadciśnienie
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	Nudności, ból brzucha, wymioty, zaparcia, biegunka, refluks żołądkowo-przełykowy, owrzodzenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	Wysypka, świąd, wyprysk
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
bardzo często	Ból stawów, ból kończyn
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
bardzo często:	Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
bardzo często	Obrzęk zlokalizowany
Badania	
bardzo często	Zwiększenie masy ciała

^a Wszyscy pacjenci z CD leczeni siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie [w tym przestawieni pacjenci (N = 87)].

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

W badaniach klinicznych siltuksymabu reakcja związana z infuzją lub nadwrażliwość występowała u 5,1% (ciężka reakcja u 0,8%) pacjentów leczonych siltuksymabem w monoterapii.

W długoterminowym leczeniu pacjentów z MCD siltuksymabem w zalecanej dawce 11 mg/kg co 3 tygodnie, reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość występowały z częstością 6,3% (1,3% w przypadku ciężkich reakcji).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W trakcie badań klinicznych nie stwierdzono przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania pacjent powinien być monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: immunosupresanty, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC11.

Mechanizm działania

Siltuksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, które tworzy stabilne kompleksy z wysokim powinowactwem do rozpuszczalnej biologicznie czynnej formy ludzkiej IL-6. Siltuksymab zapobiega wiązaniu się ludzkiej IL-6 z zarówno rozpuszczonymi jak i błonowymi receptorami IL-6 (IL-6R), co hamuje tworzenie się heksamerycznego kompleksu sygnałowego gp130 na powierzchni komórki. Interleukina-6 jest pleiotropową prozapalną cytokiną produkowaną przez wiele rodzajów komórek w tym komórki T i B, limfocyty, monocyty i fibroblasty oraz komórki nowotworów. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych takich jak indukcja wydzielania immunoglobulin, inicjowanie syntezy białek ostrej fazy w wątrobie i stymulowanie proliferacji i różnicowania prekursorów komórek hematopoezy. Nadprodukcja IL-6 w przewlekłych chorobach i nowotworach złośliwych wiąże się niedokrwistością i kacheksją i przypuszczalnie odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu proliferacji komórek osocza i ujawnianiu się objawów układowych u pacjentów z CD.

Działanie farmakodynamiczne

W warunkach *in vitro*, siltuksymab hamował zależnie od dawki wzrost zależnej od IL-6 mysiej plazmocytovej linii komórkowej w odpowiedzi na ludzką IL-6. W kulturach komórek ludzkiego nowotworu wątrobowokomórkowego, stymulowanie przez IL-6 wytwarzania surowiczego amyloidu A, białka ostrej fazy było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki. Podobnie, w kulturach komórek ludzkiego chłoniaka B Burkitt'a, wytwarzanie immunoglobuliny M w odpowiedzi na IL-6 było hamowane przez siltuksymab zależnie od dawki.

Biomarkery

Zostało udowodnione, że IL-6 stymuluje ekspresję białka ostrej fazy C-reaktywnego (CRP). Mechanizm działania siltuksymabu polega na neutralizacji biologicznej aktywności IL-6, co można mierzyć pośrednio za pomocą supresji CRP. Leczenie siltuksymabem pacjentów z MCD skutkuje szybkim i trwałym zmniejszeniem stężeń CRP w surowicy. Nie należy wykorzystywać pomiarów stężeń IL-6 w surowicy lub osoczu podczas leczenia, jako markera farmakodynamicznego, gdyż kompleksy siltuksymab-zneutralizowane przeciwciała-IL-6 zakłócają aktualne immunologiczne metody oceny ilościowej IL-6.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 1

Wieloośrodkowe, randomizowane (2:1), podwójnie zaślepienie, z kontrolą placebo badanie fazy 2 przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa siltuksymabu (11 mg/kg co 3 tygodnie) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z najlepszą opieką wspomagającą u pacjentów z MCD. Leczenie kontynuowano aż do osiągnięcia niepowodzenia terapii (definiowanego jako progresja choroby na podstawie nasilenia się objawów, radiologicznej progresji lub pogorszenia się wydolności) lub nieakceptowalnych działań toksycznych. W sumie zrandomizowano i włączono do badania 79 pacjentów z objawowym MCD. Mediana wieku wyniosła 47 lat (zakres 20-74) w grupie siltuksymabu i 48 lat (zakres 27-78) w grupie placebo. Więcej mężczyzn włączono do grupy placebo (85% grupa placebo vs. 56% grupa siltuksymabu). Punktacja wydolności ECOG (0/1/2) w punkcie wyjścia wyniosła odpowiednio 42%/45%/13% w grupie siltuksymabu i 39%/62%/0% w grupie placebo. Wyjściowo 55% pacjentów w grupie siltuksymabu i 65% pacjentów w grupie placebo otrzymywało wcześniejsze leczenie układowe MCD a 30% pacjentów w grupie siltuksymabu i 31% w grupie placebo stosowało kortykosteroidy. Podtypy histologiczne były podobne w obu grupach, 33% podtyp naczyńniowo-szklisty, 23% podtyp plazmatyczno-komórkowy i 44% podtyp mieszany. Pierwszorzędowym punktem końcowym była trwałość guza i odpowiedź objawowa, definiowane jako odpowiedź guza oceniana w niezależnym przeglądzie oraz całkowite ustąpienie lub stabilizacja prospektywnie zbieranych objawów MCD, przez co najmniej 18 tygodni przy braku cech niepowodzenia leczenia.

W badaniu 1 wykazano statystycznie znamiennej różnicę w niezależnie ocenianej trwałości guza i odsetku odpowiedzi objawowej w grupie siltuksymabu w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 34% vs. 0%; 95% CI: 11,1; 54,8; $p = 0,0012$). Całkowity odsetek odpowiedzi guza oceniono na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Cheson'a zarówno w niezależnym przeglądzie jak i ocenie badacza.

Kluczowe wyniki skuteczności z Badania 1 przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Punkty końcowe skuteczności w Badaniu 1

Punkty końcowe skuteczności	siltuksymab +BSC*	Placebo+BSC	wartość p^a
Pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności			
Trwałość guza i odpowiedź objawowa (niezależny przegląd)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności			
Trwałość guza i odpowiedź objawowa (ocena badacza)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Najlepsza odpowiedź guza (niezależny przegląd)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Najlepsza odpowiedź guza (ocena badacza)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Czas do niepowodzenia leczenia	Nieosiągnięty	134 dni	0,0084; HR 0,418
Zwiększenie stężenia hemoglobiny > 15 g/l (0,9 mmol/l) w Tygodniu 13./odpowiedź hemoglobiny - w populacji możliwej do oceny	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002

Czas trwania guza i odpowiedź objawowa (dni) - niezależny przegląd; mediana (min, max)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Trwałość pełnej objawowej odpowiedzi ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Czas trwania trwałej pełnej objawowej odpowiedzi (dni) mediana (min, max)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

* Najlepsza opieka wspomagająca

^a Dostosowane do zastosowania kortykosteroidów w czasie randomizacji

^b W czasie wstępnej analizy dane od 19 z 20 pacjentów z odpowiedzią guza i objawową, zostały ocenzone z powodu na trwającą odpowiedź

^c N/A = "Nie dotyczy", nie było pacjentów z odpowiedzią w grupie placebo, dlatego, czas trwania nie ma zastosowania

^d Pełna odpowiedź objawowa zdefiniowana jako 100% redukcja wyjściowej całkowitej punktacji objawów MCD utrzymująca się przez co najmniej 18 tygodni przed niepowodzeniem leczenia

^e Dane od 11 z 13 pacjentów z pełną objawową odpowiedzią, zostały ocenzone z powodu na trwającą odpowiedź

Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z MCD zbierano prospektywnie. Wyliczono całkowitą punktację wszystkich objawów (określaną jako MCD-related Overall Symptom Score), która jest sumą stopni nasilenia (NCI-CTCAE) objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z MCD [ogólne związane z MCD (zmęczenie, złe samopoczucie, nadmierne pocenie się, nocne poty, gorączka, utrata masy ciała, jadłowstręt, ból nowotworowy, duszność i świąd), objawy autoimmunizacji, zastój płynów, neuropatia i zaburzenia skóry]. Wyliczono odsetki zmiany z punktu wyjścia punktacji objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z MCD oraz całkowitej punktacji objawów związanych z MCD w każdym cyklu. Pełną odpowiedź objawową definiowano jako 100% redukcję wyjściowej całkowitej punktacji objawów związanych z MCD utrzymującą się przez co najmniej 18 tygodni przed niepowodzeniem leczenia.

Odpowiedź hemoglobiny definiowano jako zmiana z punktu wyjścia o ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) w Tygodniu 13. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę (odpowiednio 61,3% vs. 0%; $p = 0,0002$) w odpowiedzi hemoglobiny w grupie siltuksymabu w porównaniu z grupą placebo.

Analiza podgrup

Analizy zarówno pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w różnych podgrupach włączając wiek (< 65 lat i ≥ 65 lat); rasę (biała i nie biała); region (Północna Ameryka, Europa, Bliski wschód i Afryka i Azja z Pacyfikiem); wyjściowe zastosowanie kortykosteroidów (tak lub nie); wcześniejsza terapia (tak lub nie); i histologia MCD (plazmatyczna i mieszana) spójnie wykazały korzyści z leczenia siltuksymabem z wyjątkiem podgrupy z podtypem szklisto-naczyniowym, w której żaden pacjent nie osiągnął zdefiniowanego punktu końcowego. W podgrupie z podtypem szklisto-naczyniowym spójnie wykazano wszystkie główne wyniki drugorzędowe na korzyść leczenia siltuksymabem. Wybrane wyniki skuteczności z Badania 1 w podgrupie z podtypem szklisto-naczyniowym przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wybrane wyniki skuteczności z badania 1 w podgrupie z podtypem szklisto-naczyniowym

Punkty końcowe skuteczności	Siltuksymab+BSC*	Placebo+BSC	95% CI ^a
Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności			
Trwałość guza i odpowiedź objawowa (niezależny przegląd)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) ^b
Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności			
Trwałość guza i odpowiedź objawowa (ocena badacza)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Najlepsza odpowiedź guza (niezależny przegląd)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Najlepsza odpowiedź guza (ocena badacza)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Czas do niepowodzenia leczenia	206 dni	70 dni	(0,17; 1,13) ^c

Zwiększenie stężenia hemoglobiny > 15 g/l (0,9 mmol/l) w Tygodniu 13/odpowiedź hemoglobiny - w populacji możliwej do oceny	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Trwałość pełnej objawowej odpowiedzi ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Najlepsza opieka wspomagająca

^a 95% przedział ufności dla różnicy odsetków

^b N/A = "Nie dotyczy", nie było pacjentów z odpowiedzią dlatego 95% CI nie ma zastosowania

^c 95% przedział ufności dla ilorazu ryzyka

^d Pełna odpowiedź objawowa zdefiniowana jako 100% redukcja wyjściowej całkowitej punktacji objawów MCD utrzymująca się przez co najmniej 18 tygodni przed niepowodzeniem leczenia

Badanie 2

Oprócz Badania 1, dostępne są dane od pacjentów z CD z jednoramiennego badania fazy 1 (Badanie 2). W tym badaniu 37 pacjentów z CD (35 pacjentów z MCD) leczono siltuksymabem. U 16 pacjentów z MCD leczonych dawką 11 mg/kg co 3 tygodnie, całkowity odsetek odpowiedzi guza w niezależnym przeglądzie wyniósł 43,8% a pełna odpowiedź 6,3%. Wszystkie odpowiedzi guza trwały > 18 tygodni. W tym badaniu, 16 z 35 pacjentów z MCD miało podtyp szklisto-naczyniowy; 31% pacjentów miało odpowiedź radiologiczną na podstawie niezależnego przeglądu a 88% wykazało korzystną odpowiedź kliniczną zdefiniowaną w protokole.

Badanie 3

Otwarte wieloośrodkowe nierandomizowane badanie fazy 2 oceniało bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia siltuksymabem u 60 pacjentów z MCD, którzy byli wcześniej włączeni do Badania 1 (41 pacjentów) lub Badania 2 (19 pacjentów). Mediana czasu leczenia siltuksymabem wyniosła 5,52 lat (zakres: 0,8 do 10,8 lat); ponad 50% pacjentów otrzymywało terapię siltuksymabem przez ≥5 lat. Po medianie 6 lat obserwacji, żaden z 60 pacjentów nie zmarł, natomiast u 58 z 60 pacjentów wykazano utrzymanie kontroli choroby.

Największa sumaryczna dawka w badaniach klinicznych

Największa sumaryczna dawka siltuksymabu podawana dotychczas w jakimkolwiek badaniu klinicznym wyniosła 2190 mg (11 mg/kg) na dawkę.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań siltuksymabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w CD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po pierwszym podaniu siltuksymabu (dawki w zakresie od 0,9 do 15 mg/kg), pole pod krzywą stężenia-czasu (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) zwiększało się proporcjonalnie do dawki a klirens (CL) był niezależny od dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zalecanej schemacie (11 mg/kg co 3 tygodnie), klirens wyniósł $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/dobę a okres półtrwania wyniósł $16,3 \pm 4,2$ dni. Po powtarzanych zalecanych dawkach, klirens siltuksymabu okazał się niezmienny w czasie, a kumulacja układowa była umiarkowana (wskaźnik kumulacji 1,7). Zgodnie z okresem półtrwania po pierwszej dawce, stężenia w osoczu osiągały stan stacjonarny po sześciu infuzjach (z odstępami trzytygodniowymi) ze średnimi stężeniami ($\pm$ SD) oscylacji wynoszącymi odpowiednio 332 ± 139 i 84 ± 66 mcg/ml.

Immunogenność

Jak w przypadku wszystkich białek leczniczych, istnieje możliwość powstawania przeciwciał skierowanych przeciw lekowi (immunogenność). Immunogenność siltuksymabu badano z zastosowaniem testów EIA (*antigen-bridging enzyme immunoassay*) oraz testu immunologicznego (ECLIA) opartego na elektrochemiluminescencji (ECL).

W badaniach klinicznych monoterapii i terapii złożonej uzyskano od 432 pacjentów próbki do badań

przeciwciał przeciw siltuksymabowi, a od 189 pacjentów zbadano co najmniej jedną próbkę testem ECLIA. Częstość występowania oznaczalnych przeciwciał przeciw siltuksymabowi wyniosła ogólnie 0,9% (4/432) oraz 2,1% (4/189) u pacjentów z co najmniej jedną badaną próbką testem ECLIA. Dalsze analizy immunogenności przeprowadzono we wszystkich dodatnich próbkach od 4 pacjentów z oznaczalnymi przeciwciałami przeciw siltuksymabowi. Żaden z tych pacjentów nie miał przeciwciał neutralizujących. Nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności u pacjentów, u których wykryto przeciwciała na siltuksymab.

Szczególne grupy pacjentów

W badaniu typu „cross-study” dokonano analiz farmakokinetyki w populacji wykorzystując dane od 378 pacjentów z różnymi stanami, którzy otrzymywali siltuksymab w monoterapii w dawkach od 0,9 do 15 mg/kg. W analizach oceniano wpływ działania różnych współzmiennych na farmakokinetykę siltuksymabu.

Klirens siltuksymabu zwiększał się wraz ze zwiększeniem masy ciała; jednakże nie jest wymagane dostosowanie dawki do masy ciała, ponieważ dawkowanie oparte jest na podstawie mg/kg. Następujące czynniki nie miały klinicznego wpływu na klirens siltuksymabu: płeć, wiek i grupa etniczna. Nie badano wpływu statusu przeciwciał przeciw siltuksymabowi, gdyż nie było wystarczającej liczby pacjentów z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciw siltuksymabowi.

Pacjenci w podeszłym wieku

W celu oceny wpływu demografii dokonano analizy populacyjnej farmakokinetyki siltuksymabu. Wyniki nie wykazały znaczącej różnicy w farmakokinetyce siltuksymabu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę siltuksymabu. U pacjentów z wyjściowo wyliczonym klirensiem kreatyniny wynoszącym 12 ml/min lub więcej, nie stwierdzono znaczącego wpływu na farmakokinetykę siltuksymabu. Do zestawu danych włączono czterech pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 12 do 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę siltuksymabu. U pacjentów z wyjściową aktywnością AlaT do 3,7 razy przekraczającą górną granicę normy, wyjściowym stężeniem albumin od 15 do 58 g/l i wyjściowym stężeniem bilirubiny od 1,7 do 42,8 mg/dl nie stwierdzono znaczącego wpływu na farmakokinetykę siltuksymabu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania siltuksymabu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone u młodych małp makakowatych w dawkach 9,2 i 46 mg/kg/tydzień (ponad 22 razy większa ekspozycja niż u pacjentów otrzymujących dawkę 11 mg/kg co 3 tygodnie), nie wykazały żadnych objawów wskazujących na toksyczność siltuksymabu. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał zależnych od komórek T i redukcję wielkości ośrodków rozmnażania w śledziona po immunizacji KLH (*Keyhole limpet hemocyanin*), co uznano za farmakologiczną odpowiedź na hamowanie działania IL-6, nieznaczającą toksykologicznie.

Siltuksymab (w dawkach 9,2 i 46 mg/kg/tydzień) nie działał toksycznie na układ rozrodczy u małp z rodziny makakowatych. U myszy, którym podawano podskórnie przeciwciała monoklonalne przeciwko mysiej IL-6, nie stwierdzono żadnego wpływu na płodność samców ani samic.

Badanie wpływu siltuksymabu podawanego dożylnie ciężarnym samicom małp makakowatych (dni ciąży 20 – 118) w dawkach 9,2 i 46 mg/kg/tydzień na rozwój embrionalno-płodowy nie wykazało

u matki ani u płodu toksyczności. Siltuksymab podczas ciąży przenikał przez łożysko a stężenia siltuksymabu w osoczu u płodów w 140. dniu ciąży były podobne do stężeń u matek. Badania histopatologiczne tkanek limfoidalnych u płodów ze 140. dnia ciąży nie wykazały nieprawidłowości morfologicznych w rozwoju układu immunologicznego.

Nie przeprowadzano badań działania rakotwórczego siltuksymabu u gryzoni. Dowody z badań siltuksymabu i innych inhibitorów IL-6 wskazują, że potencjał kancerogeny siltuksymabu jest mały. Jednakże są dowody sugerujące, że hamowanie IL-6 może zmniejszać odpowiedź immunologiczną, nadzór immunologiczny i zmniejszać ochronę przed nowotworami. Dlatego nie można całkowicie wykluczyć zwiększonej wrażliwości na pewne nowotwory.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat-80
Sacharoza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka
4 lata

Po odtworzeniu i rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez okres do 8 godzin przechowywania w temperaturze pokojowej (patrz punkt 6.6).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty tak szybko jak to możliwe, chyba że sposób otwarcia/odtworzenia/rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Za czas i warunki przechowywania odpowiedzialny jest użytkownik, jeśli produkt nie zostanie wykorzystany natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

8 ml fiolka ze szkła typu I z elastomerowym zamknięciem i aluminiową plombą ze zrywaną nakrywką zawierającą 100 mg siltuksymabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

30 ml fiolka ze szkła typu I z elastomerowym zamknięciem i aluminiową plombą ze zrywaną nakrywką zawierającą 400 mg siltuksymabu. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy do jednorazowego użytku.

- Należy stosować technikę aseptyczną.
- Wyliczyć dawkę, niezbędną całkowitą objętość odtworzonego roztworu produktu SYLVANT oraz potrzebną liczbę fiolek. Do przygotowania roztworu zaleca się stosowanie igły 21-G, 1½ calowej (38 mm). Worek infuzyjny (250 ml) musi zawierać glukozę 5% i musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), lub poliolefiny (PO), lub polipropylenu (PP), lub polietylenu (PE). Opcjonalnie można użyć butelki z PE.
- Pozostawić fiolkę do uzyskania temperatury pokojowej (15°C do 25°C) przez około 30 minut. Produkt SYLVANT powinien mieć temperaturę pokojową w trakcie przygotowywania.

Zawartość każdej fiolek 100 ml do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 5,2 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml.

Zawartość każdej fiolek 400 ml do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 20 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml.

- Delikatnie zamieszać (NIE WSTRZĄSAĆ ANI NIE MIESZAĆ ZBYT INTENSYWNIE) zawartość fiolek by ułatwić rozpuszczenie się proszku. Nie usuwać zawartości zanim cały proszek nie zostanie całkowicie rozpuszczony. Proszek powinien rozpuścić się w ciągu mniej niż 60 minut. Sprawdzić fiolki pod kątem obecności cząstek i przebarwień przed przygotowaniem dawki. Nie stosować jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obce cząstki i (lub) przebarwienie roztworu.
- Rozcieńczyć całą objętość fiolek w 250 ml jałowego roztworu 5% glukozy, usuwając wcześniej z jałowego roztworu 5% glukozy ilość równą objętości fiolek. Tak przygotowany roztwór umieścić w worku do infuzji. Delikatnie wymieszać.
- Tak przygotowany roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 2 godziny przed umieszczeniem w worku infuzyjnym. Infuzja powinna się zakończyć w ciągu 6 godzin od umieszczenia przygotowanego roztworu w worku infuzyjnym. Podać roztwór w czasie dłuższym niż 1 godzina używając zestawu powlekanego PVC, lub poliuretanem (PU) lub PE, zawierającego 0,2-mikronowy filtr z polieterosulfonu (PES). Produkt SYLVANT nie zawiera konserwantów, więc nie należy przechowywać żadnych niewykorzystanych ilości roztworu w celu ponownego użycia.
- Nie przeprowadzano żadnych badań zgodności fizyczno-biochemicznej by ocenić jednoczesne podawanie produktu SYLVANT z innymi produktami leczniczymi. Nie dokonywać infuzji produktu SYLVANT jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam port żylny.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
EU/1/14/928/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maj 2014

Data przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlandia

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7

dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
siltuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg siltuksymabu. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg w ml.
Każda fiolka zawiera 400 mg siltuksymabu. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg w ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80, sacharoza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Dożylna infuzja po odtworzeniu i rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu
siltuksymab
i.v.

2. SPOSÓB I DROGA PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ WG WAGI, OBJĘTOŚCI LUB JEDNOSTKI

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SYLVANT 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

siltuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SYLVANT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SYLVANT
3. Jak stosować lek SYLVANT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SYLVANT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SYLVANT i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek SYLVANT

SYLVANT jest lekiem zawierającym substancję czynną siltuksymab. Siltuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (specjalnym rodzajem białka), które w organizmie łączy się wybiórczo z antygenem (białkiem docelowym), zwanym interleukiną-6 (IL-6).

W jakim celu stosuje się lek SYLVANT

Lek SYLVANT stosuje się w leczeniu wieloogniskowej choroby Castleman’a (*ang. multicentric Castleman’s disease, MCD*) u dorosłych pacjentów niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Wieloogniskowa choroba Castleman’a wywołuje łagodne guzy (nienowotworowe rozrosty) w węzłach chłonnych. Objawy choroby mogą obejmować uczucie zmęczenia, nocne poty, uczucie mrowienia i utratę apetytu.

Jak działa SYLVANT

U pacjentów z MCD wytwarza się za dużo IL-6 i uważa się, że to wpływa na nieprawidłowy rozrost pewnych komórek w węzłach chłonnych. Siltuksymab wiążąc się z IL-6 blokuje jej działanie i zatrzymuje nieprawidłowy rozrost komórek. Pomaga to zmniejszyć rozmiar zajętych węzłów chłonnych, co łagodzi objawy choroby i pomaga w codziennym funkcjonowaniu pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SYLVANT

Kiedy nie stosować leku SYLVANT:

Jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na siltuksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SYLVANT należy omówić to z lekarzem, farmaceutą, lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma czynne zakażenie – gdyż lek SYLVANT może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, i mogą one mieć cięższy przebieg;
- jeśli pacjent ma mieć planowe szczepienie lub będzie potrzebował się zaszczepić w najbliższej przyszłości – gdyż niektórych szczepionek nie należy podawać z produktem SYLVANT;
- jeśli pacjent ma wysokie stężenie tłuszczu we krwi (hipertriglicydemia) – gdyż lek SYLVANT może zwiększać te stężenia. Lekarz może przepisać leki by to skorygować;
- jeśli pacjent ma owrzodzenie żołądka lub zapalenie uchyłków co może zwiększyć ryzyko perforacji żołądka lub jelit. Objawy perforacji mogą obejmować: nasilenie bólów brzucha, nudności, zmianę pracy jelit i gorączkę – jeśli wystąpią te objawy należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub zmiany wyników badań czynności wątroby w badaniu krwi. Lekarz będzie obserwował pacjenta i czynność wątroby.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku SYLVANT.

Reakcje alergiczne

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna podczas lub po infuzji. Objawy obejmują: trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, silne zawroty głowy lub zamroczenie, obrzęk warg lub wysypkę.

Zakażenia

Pacjent może być bardziej podatny na zakażenia podczas leczenia produktem SYLVANT.

Te zakażenia mogą być ciężkie jak np. zapalenie płuc lub zakażenie krwi (zwane także posocznicą lub sepsą).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lekiem SYLVANT. Objawy obejmują: kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwieniona lub gorąca skóra, gorączka. Lekarz może przerwać stosowanie leku SYLVANT.

Dzieci i młodzież

Nie wiadomo czy lek SYLVANT jest bezpieczny i skuteczny w tej populacji, dlatego nie należy podawać leku SYLVANT dzieciom i młodzieży.

Lek SYLVANT a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- teofilina, stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, lek przeciwzakrzepowy
- cyklosporyna, stosowana podczas i po przeszczepieniu narządów
- doustne środki antykoncepcyjne.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku SYLVANT.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się stosowania leku SYLVANT w czasie ciąży. Nie wiadomo czy lek SYLVANT nie działa szkodliwie na dziecko lub kobietę będącą w ciąży lub karmiącą.
- Kobieta nie może zająć w ciążę w czasie terapii lekiem SYLVANT ani w ciągu 3 miesięcy od

- zakończenia leczenia. Kobieta w tym czasie musi stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną.
- W niektórych przypadkach gdy kobieta w ciąży musi przyjmować leczenie MCD, lekarz może zdecydować, że korzyści dla zdrowia kobiety ze stosowania leku SYLVANT przeważają nad możliwym ryzykiem dla nienarodzonego dziecka, w tym zwiększonym ryzykiem zakażenia i stosowania niektórych szczepionek u niemowląt urodzonych przez matki narażone na lek SYLVANT w czasie ciąży.
- Nie wiadomo czy lek SYLVANT przenika do mleka ludzkiego. Lekarz wraz z pacjentką zdecyduje, czy będzie ona kontynuować przyjmowanie leku SYLVANT, czy będzie karmić piersią i odstawi lek SYLVANT.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne by lek SYLVANT miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek SYLVANT zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce 100 mg, co odpowiada 0,09 mg/kg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek SYLVANT

Lek SYLVANT będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę wyłącznie w szpitalu lub klinice.

- Zalecana dawka to 11 miligramów na kilogram masy ciała podawana co 3 tygodnie.
- Lek SYLVANT podaje się w „dożylną infuzję” (kroplówka dożylna, zwykle do ramienia).
- Podanie jest powolne, dłuższe niż 1 godzina.
- Podczas infuzji produktu SYLVANT, pacjent będzie obserwowany czy nie ma działań niepożądanych.
- Leczenie będzie kontynuowane do czasu, aż lekarz uzna, że nie przynosi ono korzyści dla pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SYLVANT

Jest mało prawdopodobne by podano pacjentowi dawkę większą niż zalecana, gdyż ten lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jeśli pacjent myśli, że zostało mu podane za dużo leku SYLVANT, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Nie wiadomo jakie działania niepożądane mogą wystąpić po przedawkowaniu leku SYLVANT.

Przerwanie stosowania leku SYLVANT

Nie należy przerywać stosowania leku SYLVANT bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Należy skontaktować się z lekarzem natychmiast gdy zauważy się następujące objawy, gdyż może być konieczne przerwanie leczenia:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- ciężka reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować: problemy z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, silne zawroty głowy lub zamroczenie, obrzęk warg lub wysypka.

Inne działania niepożądane obejmują:

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli stwierdzi się którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia);
- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia);
- świąd;
- wysypka, swędząca wysypka (wyprysk);
- duże stężenie tłuszczu we krwi (hipertriglicerydemia);
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi, co może być przyczyną dny;
- nieprawidłowy wynik testu czynności nerek;
- obrzęk ramion, nóg, szyi lub twarzy;
- wysokie ciśnienie krwi;
- zakażenia układu oddechowego – np. nosa, zatok lub gardła;
- zakażenie dróg moczowych;
- objawy przeziębienia;
- ból gardła;
- ból brzucha lub dyskomfort, zaparcia, biegunka, zgaga, owrzodzenia jamy ustnej, nudności, wymioty;
- zawroty głowy;
- ból głowy;
- ból stawów, ból kończyn;
- zwiększenie masy ciała.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- duże stężenie cholesterolu we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SYLVANT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować, jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obce cząstki i (lub) przebarwienie roztworu po odtworzeniu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera lek SYLVANT**

- Substancją czynną jest siltuksymab. Każda pojedyncza fiolka zawiera 100 mg siltuksymabu. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg siltuksymabu w 1 mililitrze.

- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i sacharoza.

Jak wygląda lek SYLVANT i co zawiera opakowanie

- lek SYLVANT jest dostarczany w szklanych fiolkach zawierających liofilizowany biały proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
- lek SYLVANT jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.
Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Poniższa informacja przeznaczona jest dla fachowych pracowników ochrony zdrowia:

Produkt leczniczy do jednorazowego użytku.

1. Należy stosować technikę aseptyczną.
2. Wyliczyć dawkę, niezbędną całkowitą objętość odtworzonego roztworu produktu SYLVANT oraz potrzebną liczbę fiolek. Do przygotowania roztworu zaleca się stosowanie igły 21-G, 1½ calowej (38 mm). Worek infuzyjny (250 ml) musi zawierać glukozę 5% i musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), lub poliolefiny (PO), lub polipropylenu (PP), lub polietylenu (PE). Opcjonalnie można użyć butelki z PE.
3. Pozostawić fiolkę do uzyskania temperatury pokojowej (15°C do 25°C) przez około 30 minut. Produkt SYLVANT powinien mieć temperaturę pokojową w trakcie przygotowywania. Zawartość każdej fiolek do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 5,2 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml.
4. Delikatnie zamieszać (NIE WSTRZĄSAĆ ANI NIE MIESZAĆ ZBYT INTENSYWNIE)

zawartość fiolek by ułatwić rozpuszczenie się proszku. Nie usuwać zawartości zanim cały proszek nie zostanie całkowicie rozpuszczony. Proszek powinien rozpuścić się w ciągu mniej niż 60 minut. Sprawdzić fiołki pod kątem obecności cząstek i przebarwień przed przygotowaniem dawki. Nie stosować jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obecne cząstki i (lub) przebarwienie roztworu.

5. Rozcieńczyć całą objętość fiołki w 250 ml jałowego roztworu 5% glukozy, usuwając wcześniej z jałowego roztworu 5% glukozy ilość równą objętości fiołki. Tak przygotowany roztwór umieścić w worku do infuzji. Delikatnie wymieszać.
6. Tak przygotowany roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 2 godziny przed umieszczeniem w worku infuzyjnym. Infuzja powinna się zakończyć w ciągu 6 godzin od umieszczenia przygotowanego roztworu w worku infuzyjnym. Podać roztwór w czasie dłuższym niż 1 godzina używając zestawu powlekanego PVC, lub poliuretanem (PU), lub PE, zawierającego 0,2-mikronowy filtr z polieterosulfonu (PES). Produkt SYLVANT nie zawiera konserwantów, więc nie należy przechowywać żadnych niewykorzystanych ilości roztworu do ponownego użycia.
7. Nie przeprowadzano żadnych badań zgodności fizyczno-biochemicznej by ocenić jednoczesne podawanie produktu SYLVANT z innymi produktami leczniczymi. Nie dokonywać infuzji produktu SYLVANT jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam port żylny.
8. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

SYLVANT 400 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

siltuksymab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SYLVANT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SYLVANT
3. Jak stosować lek SYLVANT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SYLVANT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SYLVANT i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek SYLVANT

SYLVANT jest lekiem zawierającym substancję czynną siltuksymab. Siltuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (specjalnym rodzajem białka), które w organizmie łączy się wybiórczo z antygenem (białkiem docelowym), zwanym interleukiną-6 (IL-6).

W jakim celu stosuje się lek SYLVANT

Lek SYLVANT stosuje się w leczeniu wieloogniskowej choroby Castleman’a (*ang. multicentric Castleman’s disease, MCD*) u dorosłych pacjentów niezakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ani ludzkim wirusem opryszczki-8 (HHV-8).

Wieloogniskowa choroba Castleman’a wywołuje łagodne guzy (nienowotworowe rozrosty) w węzłach chłonnych. Objawy choroby mogą obejmować uczucie zmęczenia, nocne poty, uczucie mrowienia i utratę apetytu.

Jak działa SYLVANT

U pacjentów z MCD wytwarza się za dużo IL-6 i uważa się, że to wpływa na nieprawidłowy rozrost pewnych komórek w węzłach chłonnych. Siltuksymab wiążąc się z IL-6 blokuje jej działanie i zatrzymuje nieprawidłowy rozrost komórek. Pomaga to zmniejszyć rozmiar zajętych węzłów chłonnych, co łagodzi objawy choroby i pomaga w codziennym funkcjonowaniu pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SYLVANT

Kiedy nie stosować leku SYLVANT:

Jeśli pacjent ma ciężkie uczulenie na siltuksymab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku SYLVANT należy omówić to z lekarzem, farmaceutą, lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma czynne zakażenie – gdyż lek SYLVANT może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, i mogą one mieć cięższy przebieg;
- jeśli pacjent ma mieć planowe szczepienie lub będzie potrzebował się zaszczepić w najbliższej przyszłości – gdyż niektórych szczepionek nie należy podawać z produktem SYLVANT;
- jeśli pacjent ma wysokie stężenie tłuszczu we krwi (hipertriglicydemia) – gdyż lek SYLVANT może zwiększać te stężenia. Lekarz może przepisać leki by to skorygować;
- jeśli pacjent ma owrzodzenie żołądka lub zapalenie uchyłków co może zwiększyć ryzyko perforacji żołądka lub jelit. Objawy perforacji mogą obejmować: nasilenie bólów brzucha, nudności, zmianę pracy jelit i gorączkę – jeśli wystąpią te objawy należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub zmiany wyników badań czynności wątroby z krwi. Lekarz będzie obserwował pacjenta i czynność wątroby.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku SYLVANT.

Reakcje alergiczne

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna podczas lub po infuzji. Objawy obejmują: trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, silne zawroty głowy lub zamroczenie, obrzęk warg lub wysypkę.

Zakażenia

Pacjent może być bardziej podatny na zakażenia podczas leczenia produktem SYLVANT.

Te zakażenia mogą być ciężkie jak np. zapalenie płuc lub zakażenie krwi (zwane także posocznicą lub sepsą).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia podczas leczenia lekiem SYLVANT. Objawy obejmują: kaszel, objawy grypopodobne, złe samopoczucie, zaczerwieniona lub gorąca skóra, gorączka. Lekarz może przerwać stosowanie leku SYLVANT.

Dzieci i młodzież

Nie wiadomo czy lek SYLVANT jest bezpieczny i skuteczny w tej populacji, dlatego nie należy podawać leku SYLVANT dzieciom i młodzieży.

Lek SYLVANT a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- teofilina, stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, lek przeciwzakrzepowy
- cyklosporyna, stosowana podczas i po przeszczepieniu narządów
- doustne środki antykoncepcyjne.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku SYLVANT.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaleca się stosowania leku SYLVANT w czasie ciąży. Nie wiadomo czy lek SYLVANT nie działa szkodliwie na dziecko lub kobietę będącą w ciąży lub karmiącą.
- Kobieta nie może zajść w ciążę w czasie terapii lekiem SYLVANT ani w ciągu 3 miesięcy od zakończenia leczenia. Kobieta w tym czasie musi stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną.

- W niektórych przypadkach gdy kobieta w ciąży musi przyjmować leczenie MCD, lekarz może zdecydować, że korzyści dla zdrowia kobiety ze stosowania leku SYLVANT przeważają nad możliwym ryzykiem dla nienarodzonego dziecka, w tym zwiększonym ryzykiem zakażenia i stosowania niektórych szczepionek u niemowląt urodzonych przez matki narażone na lek SYLVANT w czasie ciąży.
- Nie wiadomo czy lek SYLVANT przenika do mleka ludzkiego. Lekarz wraz z pacjentką zdecyduje, czy będzie ona kontynuować przyjmowanie leku SYLVANT, czy będzie karmić piersią i odstawi lek SYLVANT.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne by lek SYLVANT miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek SYLVANT zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 3,2 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce 400 mg, co odpowiada 0,09 mg/kg. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek SYLVANT

Lek SYLVANT będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę wyłącznie w szpitalu lub klinice.

- Zalecana dawka to 11 miligramów na kilogram masy ciała podawana co 3 tygodnie.
- Lek SYLVANT podaje się w „dożyłnej infuzji” (kroplówka dożylna, zwykle do ramienia).
- Podanie jest powolne, dłuższe niż 1 godzina.
- Podczas infuzji produktu SYLVANT, pacjent będzie obserwowany czy nie ma działań niepożądanych.
- Leczenie będzie kontynuowane do czasu, aż lekarz uzna, że nie przynosi ono korzyści dla pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku SYLVANT

Jest mało prawdopodobne by podano pacjentowi dawkę większą niż zalecana, gdyż ten lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jeśli pacjent myśli, że zostało mu podane za dużo leku SYLVANT, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Nie wiadomo jakie działania niepożądane mogą wystąpić po przedawkowaniu leku SYLVANT.

Przerwanie stosowania leku SYLVANT

Nie należy przerywać stosowania leku SYLVANT bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Należy skontaktować się z lekarzem natychmiast gdy zauważy się następujące objawy, gdyż może być konieczne przerwanie leczenia:

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- ciężka reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować: problemy z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, silne zawroty głowy lub zamroczenie, obrzęk warg lub wysypka.

Inne działania niepożądane obejmują:

Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli stwierdzi się którekolwiek z poniższych działań niepożądanych:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia);
- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia);
- świąd;
- wysypka, swędząca wysypka (wyprysk);
- duże stężenie tłuszczu we krwi (hipertriglicerydemia);
- duże stężenie kwasu moczowego we krwi, co może być przyczyną dny;
- nieprawidłowy wynik testu czynności nerek;
- obrzęk ramion, nóg, szyi lub twarzy;
- wysokie ciśnienie krwi;
- zakażenia układu oddechowego – np. nosa, zatok lub gardła;
- zakażenie dróg moczowych;
- objawy przeziębienia;
- ból gardła;
- ból brzucha lub dyskomfort, zaparcia, biegunka, zgaga, owrzodzenia jamy ustnej, nudności, wymioty;
- zawroty głowy;
- ból głowy;
- ból stawów, ból kończyn;
- zwiększenie masy ciała.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 osób):

- duże stężenie cholesterolu we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SYLVANT

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować, jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obce cząstki i (lub) przebarwienie roztworu po odtworzeniu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SYLVANT

- Substancją czynną jest siltuksymab. Każda pojedyncza fiolka zawiera 400 mg siltuksymabu. Po odtworzeniu roztwór zawiera 20 mg siltuksymabu w 1 mililitrze.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 i sacharoza.

Jak wygląda lek SYLVANT i co zawiera opakowanie

- lek SYLVANT jest dostarczany w szklanych fiolkach zawierających liofilizowany biały proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
- lek SYLVANT jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Poniższa informacja przeznaczona jest dla fachowych pracowników ochrony zdrowia:

Produkt leczniczy do jednorazowego użytku.

1. Należy stosować technikę aseptyczną.
2. Wyliczyć dawkę, niezbędną całkowitą objętość odtworzonego roztworu produktu SYLVANT oraz potrzebną liczbę fiolek. Do przygotowania roztworu zaleca się stosowanie igły 21-G, 1½ calowej (38 mm). Worek infuzyjny (250 ml) musi zawierać glukozę 5% i musi być wykonany z polichlorku winylu (PVC), lub poliolefiny (PO), lub polipropylenu (PP), lub polietylenu (PE). Opcjonalnie można użyć butelki z PE.
3. Pozostawić fiolkę do uzyskania temperatury pokojowej (15°C do 25°C) przez około 30 minut. Produkt SYLVANT powinien mieć temperaturę pokojową w trakcie przygotowywania. Zawartość każdej fiolek do jednorazowego użytku powinna być rozpuszczona w 20 ml wody do wstrzykiwań by uzyskać roztwór o stężeniu 20 mg/ml.
4. Delikatnie zamieszać (NIE WSTRZĄSAĆ ANI NIE MIESZAĆ ZBYT INTENSYWNIE) zawartość fiolek by ułatwić rozpuszczenie się proszku. Nie usuwać zawartości zanim cały proszek nie zostanie całkowicie rozpuszczony. Proszek powinien rozpuścić się w ciągu mniej niż 60 minut. Sprawdzić fiolkę pod kątem obecności cząstek i przebarwień przed przygotowaniem dawki. Nie stosować jeśli stwierdzi się widoczne zmętnienie, obce cząstki i (lub) przebarwienie roztworu.

5. Rozcieńczyć całą objętość fiolki w 250 ml jałowego roztworu 5% glukozy, usuwając wcześniej z jałowego roztworu 5% glukozy ilość równą objętości fiolki. Tak przygotowany roztwór umieścić w worku do infuzji. Delikatnie wymieszać.
6. Tak przygotowany roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 2 godziny przed umieszczeniem w worku infuzyjnym. Infuzja powinna się zakończyć w ciągu 6 godzin od umieszczenia przygotowanego roztworu w worku infuzyjnym. Podać roztwór w czasie dłuższym niż 1 godzina używając zestawu powlekanego PVC, lub poliuretanem (PU), lub PE, zawierającego 0,2-mikronowy filtr z polieterosulfonu (PES). Produkt SYLVANT nie zawiera konserwantów, więc nie należy przechowywać żadnych niewykorzystanych ilości roztworu do ponownego użycia.
7. Nie przeprowadzano żadnych badań zgodności fizyczno-biochemicznej by ocenić jednoczesne podawanie produktu SYLVANT z innymi produktami leczniczymi. Nie dokonywać infuzji produktu SYLVANT jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przez ten sam port żylny.
8. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.