

เอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับแพทย์

ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ซิลแวนท์™ (SYLVANT™)

รูปแบบเภสัชภัณฑ์และขนาดความเข้มข้น

ซิลแวนท์เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสายผสมของมนุษย์และหนูชนิด IgG1K (chimeric human-murine IgG1K monoclonal antibody) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านอินเตอร์ลิวคิน-6 ของมนุษย์ (human IL-6) ถูกสร้างขึ้นจากการเพาะเลี้ยงในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์จีน (Chinese Hamster Ovary cell line¹)

ซิลแวนท์ มีรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่นำเสนอต่อไปนี้

ไวอัลขนาด 100 มิลลิกรัม ในแต่ละไวแอลสำหรับใช้ครั้งเดียวประกอบด้วยผงยาซิลทักซิแมบ 100 มิลลิกรัมสำหรับเตรียมสารเข้มข้นเพื่อผสมในสารละลายในการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ²

ไวอัลขนาด 400 มิลลิกรัม ในแต่ละไวแอลสำหรับใช้ครั้งเดียวประกอบด้วยผงยาซิลทักซิแมบ 400 มิลลิกรัมสำหรับเตรียมสารเข้มข้นเพื่อผสมในสารละลายในการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ³

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ ข้อมูลรายละเอียดทางเภสัชภัณฑ์ รายการสารปรุงแต่งยา

ข้อมูลรายละเอียดทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

ซิลแวนท์มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรค multicentric Castleman's disease (MCD) ซึ่งตรวจไม่พบเชื้อเอชไอวี (HIV-negative) และเชื้อเริมสายพันธุ์ 8 (HHV-8 negative)⁴

ขนาดใช้ยาและวิธีการบริหารยา

การให้ยาซิลแวนท์เข้าเส้นเลือดดำควรทำโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับการรับรองคุณภาพ คำแนะนำการหยดยาซิลแวนท์เข้าเส้นเลือดดำอย่างละเอียดอยู่ใน “คำแนะนำสำหรับการใช้ การจัดการ และการทำลาย”

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

แนะนำให้ใช้ซิลแวนท์ ขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการหยดเข้าเส้นเลือดดำในเวลา 1 ชั่วโมง ให้ทุก 3 สัปดาห์ ไปจนกระทั่งไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁵

ควรตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการก่อนที่จะให้ยาซิลแวนท์ทุกครั้งใน 12 เดือนแรกของการรักษา และต่อจากนั้นควรตรวจเลือดทุกๆ 3 รอบของการให้ยา^{6,7} แพทย์ผู้จ่ายยาควรพิจารณาชะลอการรักษาถ้าพบว่าไม่เข้าเกณฑ์การรักษาตามตารางที่ 1 ก่อนการให้ยาซิลแวนท์ทุกครั้ง ไม่แนะนำให้ปรับลดขนาดยา^{8,9}

ตารางที่ 1 เกณฑ์การรักษา

ค่าทางห้องปฏิบัติ	เกณฑ์ที่ต้องการ ก่อนให้ยาซิลแว้นท์ครั้งแรก ¹⁰	เกณฑ์สำหรับการให้ยาครั้งต่อไป
ค่าสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล	$\geq 1.0 \times 10^9$ ต่อลิตร	$\geq 1.0 \times 10^9$ ต่อลิตร
ค่าเกร็ดเลือด	$\geq 75 \times 10^9$ ต่อลิตร	$\geq 50 \times 10^9$ ต่อลิตร
ฮีโมโกลบิน ^a	< 170 กรัมต่อลิตร	< 170 กรัมต่อลิตร

^a ซิลแว้นท์อาจเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วย MCD

ควรระงับการให้ยาซิลแว้นท์ไว้ก่อนถ้าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้ออย่างรุนแรง หรือเกิดอาการเป็นพิษอย่างรุนแรงต่อระบบอื่นๆที่ไม่ใช่ระบบเลือด และสามารถเริ่มการรักษาอีกครั้งด้วยยาขนาดเต็มหลังจากที่ผู้ป่วยดีขึ้น¹¹

ถ้าผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำอย่างรุนแรง ปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรง (anaphylaxis) หรือเกิดอาการแพ้ยาอย่างรุนแรง หรือกลุ่มอาการที่เกิดจากหลังสารไซโตไคน์ (cytokine release syndrome) ที่มีความสัมพันธ์กับการให้ยาซิลแว้นท์ทางหลอดเลือดดำ ให้หยุดการให้ยาซิลแว้นท์ที่จะใช้ในครั้งต่อไป

ควรพิจารณาการหยุดยาอย่างถาวรถ้าต้องเลื่อนการใช้ยามากกว่า 2 ครั้งต่อกัน เนื่องจากเกิดอาการเป็นพิษที่มีความสัมพันธ์กับการรักษาในช่วง 48 สัปดาห์แรกของการรักษา¹²

กลุ่มประชากรพิเศษ

ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 17 ปีลงไป

ยังไม่มีกรยืนยันความปลอดภัย และประสิทธิผลของยาซิลแว้นท์ ในผู้ป่วยเด็ก¹³

ผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือด้านความปลอดภัย ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – กลุ่มประชากรพิเศษ)¹⁴

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีกรวิจัยอย่างเป็นทางการในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิลแว้นท์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง)¹⁵

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีกรวิจัยอย่างเป็นทางการในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิลแว้นท์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ – ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง)¹⁶

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาต่อตัวยาสำคัญอย่างรุนแรง หรือต่อส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์¹⁷

คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษ

การติดเชื้อที่สำคัญและร้ายแรงขณะรักษา

การติดเชื้อใดๆ รวมถึงการติดเชื้อเฉพาะที่ควรได้รับการรักษาก่อนที่จะให้ยาซิลิแวนท์ มีรายงานการติดเชื้อที่ร้ายแรงรวมถึงโรคปอดอักเสบ และการติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก (ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์*)¹⁸

ซิลิแวนท์อาจบดบังอาการและอาการแสดงของการอักเสบเฉียบพลัน รวมทั้งการลดไข้ และการทดสอบที่ตอบสนองต่อการอักเสบเฉียบพลัน เช่น C-reactive protein (CRP)¹⁹ ดังนั้นแพทย์ผู้จ่ายยาต้องหมั่นเฝ้าสังเกตผู้ป่วยที่กำลังรับการรักษาอย่างใกล้ชิดเพื่อจะได้ตรวจพบการติดเชื้อที่ร้ายแรง

การฉีดวัคซีน

ไม่ควรฉีดวัคซีนเชื้อเป็นที่ผ่านการเพาะเลี้ยงให้หมดฤทธิ์ ร่วมกับหรือภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาซิลิแวนท์ เพราะยังไม่มีการยืนยันความปลอดภัยทางคลินิก²⁰ และการยับยั้ง IL-6 อาจรบกวนภูมิคุ้มกันตามปกติในการตอบสนองต่อแอนติเจนตัวใหม่ที่เข้ามา²¹

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

สังเกตพบการเพิ่มขึ้นของระดับไขมัน triglycerides และ cholesterol ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาซิลิแวนท์ (ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์*)²² ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามแนวทางการบริหารจัดการทางคลินิกต่อภาวะไขมันในเลือดสูง

ปฏิกิริยาที่เกิดจากการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำ และอาการแพ้ยา

ระหว่างการให้ยาซิลิแวนท์เข้าเส้นเลือดดำ ปฏิกิริยาอย่างอ่อนถึงปานกลางที่เกิดจากการให้ยาอาจลดลงหลังจากหยุดยาให้ช้าลงหรือหยุดยา เมื่อปฏิกิริยาหายแล้วก็เริ่มหยุดยาในอัตราที่ช้าลง และอาจพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย antihistamines acetaminophen และ corticosteroids^{23,24} สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำควรหยุดยาซิลิแวนท์ ผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาอย่างรุนแรง (เช่น anaphylaxis) ในระหว่างหรือหลังการให้ยาซิลิแวนท์เข้าเส้นเลือดดำควรหยุดยาซิลิแวนท์²⁵ ควรบริหารจัดการปฏิกิริยาระดับรุนแรงที่เกิดจากการให้ยาตามอาการและอาการแสดง ควรมีบุคลากรและยาารักษาพร้อมทันทีที่จะรักษา anaphylaxis ถ้าเกิดขึ้น (ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์*)

การเกิดมะเร็ง

กลุ่มยาซึ่งมีผลปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory drugs) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งจากประสิทธิภาพการใช้ซิลิแวนท์ที่มีจำกัดและข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่บ่งชี้ว่ามีการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง²⁶

ทางเดินอาหารลำไส้ทะลุ (Gastrointestinal perforation)

มีรายงานการทะลุของกระเพาะอาหารและลำไส้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาซิลิแวนท์ในโรคอื่นที่ไม่ใช่ MCD ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยซึ่งมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการทะลุของกระเพาะ

อาหารและลำไส้ ต้องทำการประเมินผู้ป่วยทันทีเมื่อผู้ป่วยมีอาการที่เกี่ยวข้องหรือสงสัยว่าจะมีการทะลุของกระเพาะอาหารและลำไส้²⁷

ปฏิกริยาระหว่างกัน

ยังไม่มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของยาอื่นกับซิลแวนท์ อย่างเป็นทางการ²⁸ การศึกษาวิจัยที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ พบว่า IL-6 ทำให้การทำงานของไซโตโครมพี 450 (CYP450) ลดลง²⁹ การจับตัวของซิลแวนท์กับ IL-6 ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพอาจส่งผลให้มีการเพิ่มเมแทบอลิซึมของสารตั้งต้นของ CYP450 เพราะเอ็นไซม์ CYP450 จะอยู่ในระดับปกติ ดังนั้นการให้ซิลแวนท์ร่วมกับสารตั้งต้นของ CYP450 ซึ่งมีช่วงดัชนีการรักษา (therapeutic index) ที่แคบอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงผลการรักษาและการเป็นพิษเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงวิถีของ CYP450³⁰ ในการเริ่มหรือหยุดการรักษาด้วยซิลแวนท์ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาร่วมด้วยยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP450 และมีดัชนีการรักษาที่แคบ แนะนำให้เฝ้าสังเกตผลของยา (เช่น warfarin) หรือความเข้มข้นของยา (เช่น cyclosporine หรือ theophylline)³¹ ควรปรับขนาดของยาที่ใช้ร่วมตามความจำเป็น ผลของซิลแวนท์ต่อการทำงานของเอ็นไซม์ CYP450 อาจคงอยู่เป็นเวลาหลายสัปดาห์หลังจากหยุดการรักษา³² แพทย์ผู้จ่ายยาต้องใช้ความระมัดระวังตลอดเวลาเมื่อให้ยาซิลแวนท์ร่วมกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP450 แล้วทำให้ผลการรักษาที่ลดลงเป็นผลไม่พึงประสงค์ (เช่นยาเม็ดคุมกำเนิด)³³

การตั้งครรภ์ การให้นมบุตร และการเจริญพันธุ์

ภาวะตั้งครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ซิลแวนท์ในหญิงตั้งครรภ์ ไม่พบการเป็นพิษในแม่หรือตัวอ่อนของลิง cynomolgus ซึ่งได้รับซิลทักซิแมบเข้าเส้นเลือดดำ (ดูหัวข้อ ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์)³⁴ ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าซิลทักซิแมบจะทำอันตรายต่อทารกในครรภ์เมื่อให้ยาแก่หญิงตั้งครรภ์ หรือมีผลกระทบต่อสมรรถภาพของการสืบพันธุ์ ควรใช้ซิลแวนท์ในหญิงตั้งครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่เกื้อหนุนคุ้มค่ากับความเสียอย่างชัดเจนเท่านั้น ผู้ป่วยหญิงซึ่งมีศักยภาพที่จะมีบุตรได้ต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในช่วงระหว่างการรักษาและต่อไปอีก 3 เดือนหลังการรักษา แพทย์ผู้จ่ายยาต้องใช้ความระมัดระวังตลอดเวลาเมื่อให้ยาซิลแวนท์ร่วมกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP450 แล้วทำให้ผลการรักษาที่ลดลงเป็นผลไม่พึงประสงค์ เช่นยาเม็ดคุมกำเนิด (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างกัน)³⁵ เช่นเดียวกับแอนติบอดีชนิด IgG พบว่าซิลทักซิแมบสามารถซึมผ่านรกได้จากการศึกษาในลิง³⁶ ดังนั้นทารกที่เกิดจากแม่ซึ่งได้รับการรักษาด้วยซิลแวนท์ อาจมีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูงขึ้น จึงแนะนำให้ใช้ความระมัดระวังในการฉีดวัคซีนเชื้อเป็นให้แก่ทารกเหล่านี้ (ดูหัวข้อ ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์)

การให้นมบุตร

ไม่ทราบแน่ชัดว่าซิลทักซิแมบหรือเมแทบอลิท์ถูกขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่³⁷ เนื่องจากมียาและ immunoglobulins หลายตัวที่ถูกขับออกมาทางน้ำนมของมนุษย์ และเนื่องจากซิลแวนท์มี

ศักยภาพในการก่อปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในทารกที่ดูนมแม่ ควรตัดสินใจว่าจะหยุดการให้นมแม่หรือหยุดยาโดยพิจารณาถึงความสำคัญของยาที่มีต่อแม่

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของซิลทักซิแมบต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ ในลิง cynomolgus ซึ่งได้รับซิลทักซิแมบเข้าเส้นเลือดดำ ไม่พบเห็นความเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้อเยื่อในระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ) ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์ (ในหนู mice ซึ่งได้รับการฉีดโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ต่อต้าน IL-6 ของหนู (anti-mouse IL-6 monoclonal antibody) เข้าใต้ผิวหนัง ไม่พบว่ามีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในหนูเพศผู้ และเพศเมีย³⁸

ผลต่อความสามารถในการขับขี้นานยนต์และการใช้เครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบของยาต่อความสามารถในการขับขี้นานยนต์และการใช้เครื่องจักร ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าซิลแว้นท์มีผลต่อทักษะในการควบคุมการเคลื่อนไหว

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ซึ่งมีการนำเสนอภายใต้หัวข้อนี้ หมายถึงเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่มีการพิจารณาโดยการประเมินข้อมูลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งหมดที่มีการบันทึกอย่างถี่ถ้วนแล้วว่า มีความเกี่ยวข้องกับการใช้ซิลแว้นท์ ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุของผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ซิลแว้นท์ คงไม่สามารถยืนยันได้อย่างมั่นใจในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้การศึกษาทดลองทางคลินิกมีการดำเนินการภายใต้สภาวะเงื่อนไขที่หลากหลาย ดังนั้นอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทดลองทางคลินิกของยาตัวหนึ่งจึงไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบโดยตรงกับอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทดลองทางคลินิกของยาตัวอื่น และอาจไม่สะท้อนถึงอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สังเกตเห็นได้ในเวชปฏิบัติ

ข้อมูลรวบรวมจากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยซิลแว้นท์เพียงอย่างเดียว (จำนวน 365 ราย) ถูกนำมาเป็นพื้นฐานโดยรวมในการประเมินความปลอดภัยของยา³⁹

ตารางที่ 2 สะท้อนถึงความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยโรค MCD จำนวน 82 ราย (การศึกษาที่ 1 และ 2) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยขนาดแนะนำคือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมให้ทุก 3 สัปดาห์⁴⁰

- การศึกษาที่ 1 เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 แบบสุ่มควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยโรค MCD ผู้ป่วยจำนวน 53 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่มซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแว้นท์ขนาดแนะนำคือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์ และผู้ป่วยจำนวน 26 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่มยาหลอก ซึ่งต่อมาผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 13 รายถูกไขว้ให้ไปรับยาซิลแว้นท์⁴¹
- การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1 โดยมีผู้ป่วยจำนวน 16 รายจาก 37 รายได้รับการรักษาด้วยยาซิลแว้นท์ขนาดแนะนำคือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์⁴²

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่า 20% ของผู้ป่วย) ระหว่างการรักษาด้วยยาซิลแวนท์ในการศึกษาทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยโรค MCD ได้แก่ การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน อากาณคัน และผื่นร่วมกับตุ่ม (maculo-papular rash)⁴³ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่สุดที่มีความสัมพันธ์กับยาซิลแวนท์ คือปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic reaction)⁴⁴ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สังเกตพบในผู้ป่วยโรค MCD ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแวนท์ขนาดแนะนำ คือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์ ได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรค MCD ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแวนท์ ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก⁴⁵

	ซิลแวนท์ร่วมกับ BSC ^a		ยาหลอกร่วมกับ BSC ^b	
	จำนวน 82 ราย		จำนวน 26 ราย	
	ทุกระดับ (%)	ระดับ 3-4 (%)	ทุกระดับ (%)	ระดับ 3-4 (%)
การติดเชื้อแบคทีเรียและการติดเชื้อปรสิต				
จมูกและคอหอยอักเสบ	13.4%	0.0%	3.8%	0.0%
การติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน	37.8%	0.0%	15.4%	3.8%
ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง				
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ	11.0%	3.7%	7.7%	3.8%
ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ	13.4%	2.4%	3.8%	3.8%
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน				
ปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรง	1□2%	1.2%	0.0%	0.0%
ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและโภชนาการ				
ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Hypertriglyceridemia)	13.4%	2.4%	0.0%	0.0%
ความผิดปกติของหลอดเลือด				
ความดันโลหิตสูง	13.4%	7.3%	3.8%	0.0%
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร				
ปวดท้อง	15.9%	0.0%	3.8%	3.8%
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง				
ผื่น maculo-papular	23.2%	1.2%	11.5%	0.0%
อากาณคัน	29.3%	0.0%	11.5%	0.0%
ความผิดปกติของไต และการถ่ายปัสสาวะ				
ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง	12.2%	2.4%	0.0%	0.0%
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะตำแหน่งที่หายา				
อาการบวมเฉพาะที่	14.6%	2.4%	3.8%	0.0%
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น	14.6%	2.4%	0.0%	0.0%

^a ผู้ป่วยโรค Castleman's disease ทุกรายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแวนท์ขนาดแนะนำคือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ [รวมทั้งผู้ป่วยที่ไขว้ไปรับยาซิลแวนท์ (จำนวนทั้งหมด 82 ราย)] BSC หมายถึงการรักษา ประคับประคองที่ดีที่สุด

^b ผู้ป่วยโรค Castleman's disease ทุกรายซึ่งได้รับยาหลอก (จำนวน 26 ราย)

ปฏิกิริยาที่เกิดจากการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำและอาการแพ้ยา

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าเกิดปฏิกิริยาที่มีความสัมพันธ์กับการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำ หรือ ปฏิกิริยาแพ้ยาในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแวนท์เพียงตัวเดียวเป็นจำนวน 4.8% (เป็น ปฏิกิริยาขั้นรุนแรง 0.8%)⁴⁶

การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มีรายงานการได้รับยาเกินขนาด การให้ยาขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์ หลายๆ ครั้งไม่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์⁴⁷

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ประเภทของกลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: กลุ่มยากดภูมิคุ้มกัน กลุ่มยาต้านอินเตอร์ลิวคิน รหัส ATC อยู่ในระหว่างการรอการกำหนดรหัส

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ซิลทักซิแมบเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสายผสมของมนุษย์และหนู ซึ่งจะจับตัวแน่นและเสถียรกับ IL-6 ของมนุษย์ที่ละลายน้ำ และมีฤทธิ์ทางชีวภาพเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน⁴⁸ ซิลทักซิแมบป้องกันการจับของ IL-6 กับตัวรับซึ่งมีทั้งชนิดที่ละลายน้ำและที่ติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ (IL-6R) ดังนั้นจึงยับยั้งการเกิด hexameric signaling complex ซึ่งมี gp130 ติดอยู่บนผิวของเซลล์ IL-6 เป็น pleiotropic pro-inflammatory cytokine ที่ถูกสร้างโดยเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง T และ B- cells เซลล์ลิมโฟไซต์ เซลล์โมโนไซต์ และเซลล์ไฟโบรบลาสต์ เช่นเดียวกับเซลล์มะเร็ง⁴⁹ มีรายงานว่า IL-6 มีความเกี่ยวข้องอย่างหลากหลายในขบวนการสร้างวิทยาต่างๆ ที่ดำเนินการอย่างปกติ เช่นการเหนี่ยวนำให้มีการหลั่ง immunoglobulin การกระตุ้นทำให้เริ่มการสังเคราะห์โปรตีนระยะเฉียบพลัน และการกระตุ้นการแบ่งตัวและการเปลี่ยนสถานะของเซลล์ต้นกำเนิดในระบบเลือด⁵⁰ การผลิต IL-6 มากเกินไปในโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง และมะเร็งถูกโยงไปถึงภาวะโลหิตจางและภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก และมีการสันนิษฐานว่า IL-6 น่าจะมีบทบาทในใจกลางของการแบ่งตัวของ plasma cell และอาการแสดงต่างๆของผู้ป่วยโรค Castleman's disease⁵¹

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในหลอดทดลอง ซิลทักซิแมบยับยั้งการเจริญเติบโตของ murine plasmacytoma cell line ที่ต้องพึ่ง IL-6 อย่างเป็นสัดส่วนตามขนาดของยาในการตอบสนองต่อ IL-6 ของมนุษย์ ในการเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งระดับของมนุษย์ การผลิต amyloid A ซึ่งเป็นโปรตีนระยะเฉียบพลันในซีรัมและถูกกระตุ้นโดย IL-6 จะถูกยับยั้งอย่างเป็นสัดส่วนตามขนาดของซิลทักซิแมบ ในทำนองเดียวกันในการเพาะเลี้ยง Burkitt's B-lymphoma cells ของมนุษย์ การผลิตโปรตีนชนิด immunoglobulin M (IgM) ในการตอบสนองต่อ IL-6 ก็จะถูกยับยั้งอย่างเป็นสัดส่วนตามขนาดของซิลทักซิแมบ⁵²

ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarkers)

มีการยืนยันแน่ชัดแล้วว่า IL-6 กระตุ้นการแสดงออกในระยะเฉียบพลันของ C-reactive protein (CRP) กลไกการออกฤทธิ์ของซิลทักซิแมบคือการลบล้าง (neutralization) ฤทธิ์ทางชีวภาพของ IL-6 ซึ่งสามารถวัดได้โดยทางอ้อมจากการกด CRP⁵³ การรักษาด้วยซิลแวนท์ ในผู้ป่วยโรค MCD ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของ CRP ในซีรัมลดลงอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง⁵⁴ การวัดค่าระดับความเข้มข้นของ IL-6 ในซีรัม หรือในพลาสมาในระหว่างการรักษาไม่ควรนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดทางเภสัชพลศาสตร์ เพราะสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งเกิดจากการจับตัวของซิลทักซิแมบและลบล้างฤทธิ์ของ IL-6 จะรบกวนการวัดค่า IL-6 ที่ทำโดยวิธี immunological-based quantification ในปัจจุบัน⁵⁵

การศึกษาวิจัยทางคลินิก

การศึกษาที่ 1

เป็นการศึกษาวิจัยในระยะที่ 2 ในหลายประเทศ แบบสุ่ม (ในสัดส่วน 2 ต่อ 1) ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก เพื่อประเมินประสิทธิผล และความปลอดภัยของซิลแวนท์ (ขนาดยา 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 3 สัปดาห์) เปรียบเทียบกับยาหลอก ร่วมกับการรักษาประคับประคองที่ดีที่สุดของผู้ป่วยโรค MCD⁵⁶ ให้การรักษาต่อเนื่องไปจนกระทั่งการรักษาล้มเหลว (กำหนดโดยอาการลุกลามของโรค [disease progression] ซึ่งวัดจากอาการที่เพิ่มมากขึ้น การลุกลามทางภาพรังสี หรือการเลวลงของค่า performance status) หรืออาการเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้⁵⁷ ผู้ป่วยที่มีอาการของโรค MCD รวมทั้งหมด 79 รายถูกสุ่มและได้รับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 47 ปี (พิสัย 20-74) ในกลุ่มที่ได้ซิลแวนท์ และเท่ากับ 48 ปี (พิสัย 27-78) ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก⁵⁸ มีผู้ป่วยชายจำนวนมากกว่าที่ได้รับ การคัดเลือกไปอยู่ในกลุ่มยาหลอก (85% ในกลุ่มยาหลอก เปรียบเทียบกับ 56% ในกลุ่มซิลแวนท์)⁵⁹ จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน ECOG performance status 0/1/2 ที่จุดเริ่มต้นของการรักษาเท่ากับ 42%/45%/13% ในกลุ่มซิลแวนท์ และเท่ากับ 39%/62%/0% ในกลุ่มยาหลอกตามลำดับ⁶⁰ ณ จุดเริ่มต้นของการรักษา 55% ของผู้ป่วยในกลุ่มซิลแวนท์ และ 65% ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกได้รับการรักษาสำหรับโรค MCD มาก่อนแล้ว และ 30% ของผู้ป่วยในกลุ่มซิลแวนท์ และ 31% ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกกำลังใช้ยา corticosteroids⁶¹ ในกลุ่มย่อยซึ่งแบ่งโดยลักษณะเนื้อเยื่อ (Histological subtype) พบว่าในทั้งสองกลุ่มการรักษามีความคล้ายคลึงกัน โดย 33% เป็นชนิด hyaline vascular subtype 23% เป็นชนิด plasmacytic subtype และ 44% เป็นชนิด mixed subtype⁶² ผลการตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการซึ่งเกี่ยวกับสภาวะของโรคที่จุดเริ่มต้นของการรักษา ได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 3 ค่า CRP และอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) มีความแปรปรวนอย่างมากในทั้งสองกลุ่มการรักษา⁶³

ตารางที่ 3 ค่าตัวแปรทางห้องปฏิบัติการซึ่งสัมพันธ์กับสภาวะของโรคที่จุดเริ่มต้นของการรักษา⁶⁴

	ซิลแวนท์ร่วมกับ BSC	ยาหลอกร่วมกับ BSC
จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ตั้งใจรักษา (ITT)	53	26
ฮีโมโกลบิน (กรัมต่อลิตร) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	115.8 (24.70)	130.0 (25.70)
เกร็ดเลือด (10^9 ต่อลิตร) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	323.2 (156.58)	302.6 (123.54)
อัลบูมิน (กรัมต่อลิตร) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.5 (0.76)	3.6 (0.46)
ESR (มิลลิเมตรต่อชั่วโมง) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	68.3 (48.66)	34.6 (35.06)
CRP (มิลลิกรัมต่อลิตร) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	43.2 (53.63)	24.8 (34.53)
Fibrinogen (ไมโครโมลต่อลิตร) ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	16.9 (7.52)	15.3 (7.48)

จุดสิ้นสุดปฐมภูมิของการศึกษาคือการตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็งและของอาการ ซึ่งกำหนดโดยการตอบสนองของก้อนมะเร็งที่ได้รับการประเมินจากผู้ประเมินอิสระ และการหายขาด หรืออาการของโรค MCD ที่คาดหวังถูกรวบรวมไว้อยู่ในสภาวะคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 18 สัปดาห์ต่อเนื่องโดยไม่มีอาการของรักษาล้มเหลว⁶⁵

การศึกษาที่ 1 แสดงให้เห็นว่ามีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็งและของอาการจากการประเมินโดยผู้ประเมินอิสระ ในกลุ่มซิลแวนท์ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก (34% เปรียบเทียบกับ 0% ตามลำดับ โดยมีค่า 95% CI อยู่ระหว่าง 11.1 และ 54.8 ค่า $p=0.0012$)⁶⁶ การวิเคราะห์ความไวช่วยสนับสนุนการวิเคราะห์จุดสิ้นสุดปฐมภูมิของการศึกษาโดยแสดงให้เห็นว่ามีแพทย์ผู้วิจัยจำนวนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ประเมินอัตราการตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็งและของอาการในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยซิลแวนท์ เท่ากับ 45% เปรียบเทียบกับ 0% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.0001$)⁶⁷ การตอบสนองโดยรวมของก้อนมะเร็งได้รับการประเมินโดยใช้เกณฑ์ที่ปรับปรุงของ Cheson⁶⁸ จากทั้งผู้ประเมินอิสระและแพทย์ผู้วิจัย ประสิทธิภาพที่เป็นกุญแจสำคัญของผลการรักษาจากการศึกษาที่ 1 ได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 จุดสิ้นสุดของประสิทธิผลจากการศึกษาที่ 1

จุดสิ้นสุดของประสิทธิผล	ซิลวันท์ร่วมกับ BSC ^a	ยาหลอก ร่วมกับ BSC	ค่า p ^b
จุดสิ้นสุดปฐมภูมิของประสิทธิผล⁶⁹			
การตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็ง และของ อาการ (โดยผู้ประเมินอิสระ)	18/53 (34.0%)	0/26 (0%)	0.0012
จุดสิ้นสุดทุติยภูมิของประสิทธิผล⁷⁰			
การตอบสนองที่ดีที่สุดของก้อนมะเร็ง (โดยผู้ ประเมินอิสระ)	20/53 (37.7%)	1/26 (3.8%)	0.0022
การตอบสนองที่ดีที่สุดของก้อนมะเร็ง (โดยแพทย์ ผู้วิจัย)	27/53 (50.9%)	0/26 (0%)	<0.0001
ระยะเวลาไปจนถึงจุดที่การรักษาล้มเหลว	ไปไม่ถึง	134 วัน	0.0084; HR 0.418
ฮีโมโกลบินเพิ่ม >15 กรัมต่อลิตร ณ สัปดาห์ที่ 13/ การตอบสนองของฮีโมโกลบินในกลุ่มประชากรที่ ประเมินผลได้	19/31 (61.3%)	0/11 (0%)	0.0002
ระยะเวลาของการตอบสนองของก้อนมะเร็ง และ การตอบสนองของอาการ (วัน) – โดยผู้ประเมิน อิสระ ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)	340 (55, 676) ^c	หาไม่ได้ ^d	
การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ที่ยาวนานของอาการ ^e	13/53 (24.5%)	0/26 (0%)	0.0037
ระยะเวลาของการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ที่ ยาวนานของอาการ (วัน) ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)	472 (169, 762) ^f	หาไม่ได้ ^d	

^a การรักษาประคับประคองที่ดีที่สุด

^b ปรับค่าตามการใช้ corticosteroid เมื่อทำการสุ่ม

^c ณ จุดที่ทำการวิเคราะห์ปฐมภูมิ ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็ง และของอาการ
จำนวน 19 จาก 20 รายถูกตัดออกเนื่องยังมีการตอบสนองต่อไป

^d “หาไม่ได้” เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองในกลุ่มยาหลอก ดังนั้นจึงหาเวลาการตอบสนองไม่ได้

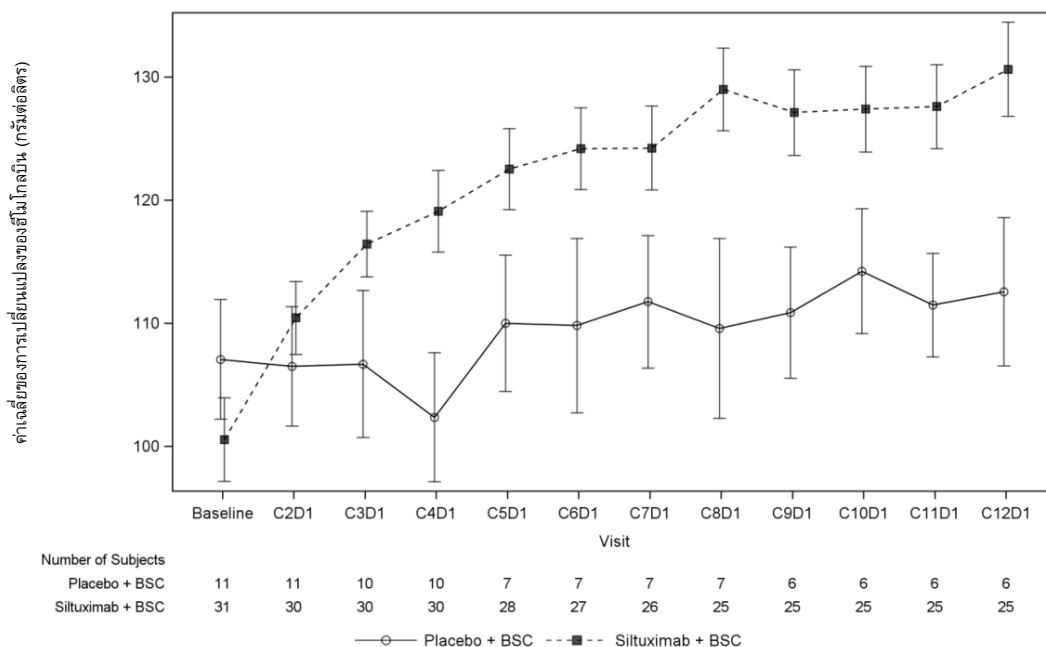
^e การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของอาการถูกกำหนดให้เท่ากับคะแนนของอาการโดยรวมของโรค MCD ลดลง
100% จากจุดเริ่มต้นการรักษาและคงอยู่ต่อไปอย่างน้อย 18 สัปดาห์ก่อนการรักษาล้มเหลว

^f ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ที่ยาวนานของอาการจำนวน 19 จาก 20 รายถูกตัดออกเนื่องยังม
ีการตอบสนองต่อไป

อาการและอาการแสดงที่มีความสัมพันธ์กับโรค MCD ถูกเก็บรวบรวมไปข้างหน้า คะแนนรวมของ
อาการทั้งหมด (ซึ่งจะเรียกว่า คะแนนของอาการโดยรวมที่มีความสัมพันธ์กับโรค MCD) เป็นผลรวม
ของระดับความรุนแรง (ตามระดับของ NCI-CTCAE) ของอาการและอาการแสดงต่างๆที่มี

ความสัมพันธ์กับโรค MCD [อาการทั่วไปที่มีความสัมพันธ์กับโรค MCD (อ่อนล้า ความรู้สึกไม่สบาย ภาวะเหงื่อออกมาก เหงื่อออกเวลากลางคืน มีไข้ น้ำหนักลด เบื่ออาหาร ปวดที่เนื้ออก อาการหายใจลำบาก และอาการคัน) ปรากฏการณ์ภูมิแพ้ตัวเอง ภาวะน้ำคั่ง พยาธิสภาพของเส้นประสาท และความผิดปกติของผิวหนัง] ซึ่งคะแนนทั้งหมดถูกนำมาคำนวณ⁷¹ ค่าฉลุยการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงต่างๆที่มีความสัมพันธ์กับโรค MCD และคะแนนของอาการโดยรวมที่มีความสัมพันธ์กับโรค MCD ในแต่ละรอบของการรักษาเทียบกับจุดเริ่มต้นก่อนรักษาคิดเป็นเปอร์เซ็นต์⁷² การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของอาการถูกกำหนดให้เท่ากับคะแนนของอาการโดยรวมของโรค MCD ลดลง 100% จากจุดเริ่มต้นการรักษาและคงอยู่ต่อไปอย่างน้อย 18 สัปดาห์ก่อนการรักษาล้มเหลว⁷³ การตอบสนองของฮีโมโกลบินถูกกำหนดว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงของฮีโมโกลบินไปจากจุดเริ่มต้นก่อนรักษา ≥ 15 กรัมต่อลิตร ณ สัปดาห์ที่ 13 ในแต่ละรอบของการรักษาในช่วงปกปิดการรักษาได้แสดงผลในรูปที่ 1⁷⁴

รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินในแต่ละรอบของการรักษาช่วงปกปิด⁷⁵



อัตราการรอดชีวิตใน 1 ปีเท่ากับ 100% ในกลุ่มซิลแวนท์ และเท่ากับ 92% ในกลุ่มยาหลอก⁷⁶

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย:

การวิเคราะห์จุดสิ้นสุดปฐมภูมิ และจุดสิ้นสุดทุติยภูมิ ในกลุ่มย่อยต่างๆรวมถึงอายุ (<65 ปี และ ≥ 65 ปี) เชื้อชาติ (ชนผิวขาว และชนผิวดำ) ภูมิภาค (อเมริกาเหนือ ยุโรป-ตะวันออกกลาง-แอฟริกา และ เอเชียแปซิฟิก) การใช้ corticosteroid ณ จุดเริ่มต้นการรักษา (ใช้ และไม่ใช้) ได้รับการรักษามาก่อน (ได้ และไม่ได้อ) และชนิดของโรค MCD ตามจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้อเยื่อ (plasmatic และ mixed histology) การวิเคราะห์ให้ผลสอดคล้องกันในทุกกลุ่มย่อยสนับสนุนว่ากลุ่มซิลแวนท์ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า ยกเว้นในกลุ่มย่อย hyaline vascular subgroup⁷⁷ พบว่าซิลแวนท์ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าอย่าง

คงที่ในการประเมินจุดสิ้นสุดทุติยภูมิที่สำคัญในกลุ่มย่อย hyaline vascular subgroup⁷⁸ ประสิทธิภาพที่เลือกมาจากกลุ่มย่อย hyaline vascular subgroup จากการศึกษานี้ 1 ได้แสดงสรุปไว้ในตารางที่ 5^{79,80}

ตารางที่ 5 จุดสิ้นสุดของประสิทธิผลที่เลือกสำหรับกลุ่มย่อย Hyaline Vascular Subgroup จากการศึกษานี้ 1

จุดสิ้นสุดของประสิทธิผล	ซิลวันท์ร่วมกับ BSC	ยาหลอก ร่วมกับ BSC	95% CI ^a
จุดสิ้นสุดปฐมภูมิของประสิทธิผล			
การตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็ง และของอาการ (โดยผู้ประเมินอิสระ)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(หาไม่ได้ หาไม่ได้) ^b
จุดสิ้นสุดทุติยภูมิของประสิทธิผล			
การตอบสนองที่ยาวนานของก้อนมะเร็ง และของอาการ (ประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย)	3/18 (16.7%)	0/8 (0%)	(-25.7; 55.9)
การตอบสนองที่ดีที่สุดของก้อนมะเร็ง (โดยผู้ประเมินอิสระ)	1/18 (5.6%)	1/8 (12.5%)	(-46.7; 35.3)
การตอบสนองที่ดีที่สุดของก้อนมะเร็ง (โดยแพทย์ผู้วิจัย)	4/18 (22.2%)	0/8 (0%)	(-20.3; 60.6)
ระยะเวลาไปจนถึงจุดที่การรักษาล้มเหลว	206 วัน	70 วัน	(0.17; 1.13) ^c
ฮีโมโกลบินเพิ่ม >15 กรัมต่อลิตร ณ สัปดาห์ที่ 13/ การตอบสนองของฮีโมโกลบินในกลุ่มประชากรที่ประเมินผลได้	3/7 (42.9%)	0/4 (0%)	(-22.7; 83.7)
การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ที่ยาวนานของอาการ ^d	3/18 (16.7%)	0/8 (0%)	(-25.7; 55.9)

^a 95% confidence interval สำหรับความแตกต่างของสัดส่วน

^b “หาไม่ได้” เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง ดังนั้นจึงไม่มีค่า 95% CI

^c 95% confidence interval สำหรับค่าสัดส่วนความเสี่ยง (hazard ratio)

^d การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ของอาการถูกกำหนดให้เท่ากับคะแนนของอาการโดยรวมของโรค MCD ลดลง 100% จากจุดเริ่มต้นการรักษาและคงอยู่ต่อไปอย่างน้อย 18 สัปดาห์ก่อนการรักษาล้มเหลว

การศึกษาที่ 2

นอกเหนือจากการศึกษานี้ 1 ยังมีข้อมูลประสิทธิผลในผู้ป่วยโรค MCD จากการศึกษาวินิจฉัยแบบเปิดระยะที่ 1 (การศึกษานี้ 2) การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 37 รายที่ได้รับการรักษาด้วยซิลวันท์ โดย 35 ราย

เป็นโรค MCD⁸¹ ซึ่งในทั้งหมดนี้มีผู้ป่วยโรค MCD จำนวน 16 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ข้อมูลผู้ป่วยและลักษณะเฉพาะของโรคสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลในการศึกษาที่ 1⁸² ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 51 ปี (21-76) และมีผู้ป่วยชายจำนวน 50% จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน ECOG performance status 0/1/2 ที่จุดเริ่มต้นของการรักษาเท่ากับ 6%/69%/25% ตามลำดับ⁸³ 69% ของผู้ป่วยได้รับการรักษาสำหรับโรค MCD มาก่อนแล้ว Histological subtype ในผู้ป่วยเป็นชนิด hyaline vascular subtype เท่ากับ 44% เป็นชนิด plasmacytic subtype เท่ากับ 50% และอีก 6% เป็นชนิด mixed subtype⁸⁴ ค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของระดับฮีโมโกลบินเท่ากับ 125 (23) กรัมต่อลิตร⁸⁵

ผลประโยชน์ทางคลินิกที่สังเกตพบในการศึกษาที่ 1 ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาที่ 2 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการรักษาด้วยซิลแวนท์เท่ากับ 1278 วัน และค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งที่ได้ยาซิลแวนท์เท่ากับ 51 ครั้ง ในผู้ป่วยโรค MCD จำนวน 16 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาซิลแวนท์ขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราการตอบสนองโดยรวมของก้อนมะเร็งโดยการประเมินจากผู้ประเมินอิสระเท่ากับ 43.8% โดย 6.3% มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์⁸⁶ ทุกรายที่มีการตอบสนองของก้อนมะเร็งแสดงการตอบสนองที่ยาวนาน > 18 สัปดาห์⁸⁷ สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีฮีโมโกลบินน้อยกว่าระดับต่ำของค่าปกติ ที่จุดเริ่มต้นของการรักษา พบว่าอัตราการตอบสนองของฮีโมโกลบิน ณ สัปดาห์ที่ 13 เท่ากับ 50%⁸⁸ อัตราการรอดชีวิตใน 1 ปีในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วยซิลแวนท์เท่ากับ 100%⁸⁹

ในผู้ป่วยโรค MCD จำนวน 35 รายในการศึกษาที่ 2 นี้ มีผู้ป่วย 19 รายที่ได้รับการรักษาด้วยซิลแวนท์ต่อไปในการศึกษาระยะขยายต่อ โดยได้ยาขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ (จำนวน 11 ราย) หรือ 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6 สัปดาห์ (จำนวน 8 ราย) และทุกรายแสดงผลว่าโรคถูกควบคุมได้ดีจากการประเมินผลโดยแพทย์ผู้วิจัยหลังการผ่าตัดติดตามที่มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 5 ปี (พิสัย 3.4-7.2 ปี)⁹⁰

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

หลังจากการให้ซิลทักซิแมบ (ขนาดยาอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.9 ถึง 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) พื้นที่ใต้เส้นโค้งของความเข้มข้น-เวลา (AUC) และค่าความเข้มข้นสูงสุดในซีรัม (C_{max}) จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนตามขนาดของยา และการกำจัดยา (CL) ไม่ขึ้นกับขนาดยา⁹¹ หลังจากการให้ยาเพียงครั้งเดียวตามขนาดที่แนะนำ (11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์) พบว่าการกำจัดยาเท่ากับ 3.54 ± 0.44 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน และค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 16.3 ± 4.2 วัน⁹² หลังจากได้รับยาขนาดที่แนะนำซ้ำหลายครั้ง พบว่าการกำจัดยาของซิลทักซิแมบมีค่าคงที่ไม่แปรเปลี่ยนตามเวลา และมีการสะสมยาในร่างกายในระดับปานกลาง (ดัชนีการสะสมยาเท่ากับ 1.7)⁹³ พบความสอดคล้องกับค่าครึ่งชีวิตหลังจากได้รับยาครั้งแรก โดยพบว่าค่าความเข้มข้นในซีรัมจะถึงระดับคงที่ใน 6 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาเข้าเส้นเลือดดำทุกๆ 3 สัปดาห์ โดยค่าเฉลี่ย (\pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของความเข้มข้นสูงสุด และต่ำสุดเท่ากับ 332 ± 139 และ 84 ± 66 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ⁹⁴

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

เนื่องจากโปรตีนที่เป็นยารักษาโรคทุกตัวสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อต้านยา (immunogenicity) ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของซิลทักซิแมบได้รับการประเมินด้วยวิธี antigen-bridging enzyme immunoassay (EIA) และ electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay (ECLIA) methods⁹⁵

การศึกษาวิจัยทางคลินิกซึ่งรวมการศึกษาการใช้ยาเดี่ยว และยาผสมร่วมกัน พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย จาก 411 รายที่ประเมินผลได้ (0.2%) ตรวจพบผลบวกสำหรับแอนติบอดีต่อซิลทักซิแมบ การวิเคราะห์ต่อไปของตัวอย่างเดี่ยวที่มีผลบวกนี้แสดงให้เห็นว่าแอนติบอดีต่อซิลทักซิแมบมี titer ต่ำๆ และไม่มีความสามารถในการลบล้างผล (non-neutralizing) ไม่พบหลักฐานที่แสดงว่ามีการเปลี่ยนแปลงของการเกิดพิษในผู้ป่วยซึ่งมีการสร้างแอนติบอดีต่อซิลทักซิแมบ⁹⁶

กลุ่มประชากรพิเศษ

การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรจำนวนมาก (population PK analyses) โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากการศึกษาต่างๆ รวมทั้งหมด 378 รายที่มีสภาวะหลายหลาก และได้รับยาเดี่ยวซิลทักซิแมบซึ่งขนาดยาอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.9 ถึง 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทำการประเมินผลกระทบของตัวแปรร่วมต่างๆต่อเภสัชจลนศาสตร์ของซิลทักซิแมบในการวิเคราะห์ดังกล่าว⁹⁷

การกำจัดซิลทักซิแมบจากเลือดจะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัว เพราะขนาดยาที่ให้คำนวณจาก มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม⁹⁸ ปัจจุบันนี้ไม่มีผลทางคลินิกต่อการกำจัดยาซิลทักซิแมบ ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ และการใช้ยา corticosteroids⁹⁹ ไม่มีการศึกษาผลกระทบของแอนติบอดีต่อซิลทักซิแมบ เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่แสดงผลบวกของแอนติบอดีต่อซิลทักซิแมบ¹⁰⁰

ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 17 ปีลงไป

ยังไม่มีที่ยืนยันความปลอดภัย และประสิทธิผลของซิลทักซิแมบ ในผู้ป่วยเด็ก¹⁰¹

ผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

ทำการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของซิลทักซิแมบในประชากรจำนวนมากเพื่อประเมินผลกระทบของลักษณะประชากร ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางเภสัชจลนศาสตร์ของซิลทักซิแมบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี¹⁰²

ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีค่าการคำนวณ creatinine clearance ที่จุดเริ่มต้นของการรักษาเท่ากับ 12 มิลลิลิตร ต่อนาที หรือมากกว่า ไม่พบว่ามีผลกระทบอย่างมีความหมายต่อเภสัชจลนศาสตร์ของซิลทักซิแมบ¹⁰³

ผู้ป่วย 4 รายซึ่งมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance เท่ากับ 12 ถึง 30 มิลลิลิตรต่อนาที) ถูกรวมเข้าข้อมูลกลุ่ม¹⁰⁴

ภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีค่าเอนไซม์ตับ (ALT) ที่จุดเริ่มต้นของการรักษาอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.1 ถึง 3.7 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ และค่าอัลบูมินอยู่ในช่วงตั้งแต่ 1.5 ถึง 5.8 กรัมต่อเดซิลิตร ไม่พบว่ามีผลกระทบอย่างมีความหมายต่อเภสัชจลนศาสตร์ของซิลทักซิแมบ¹⁰⁵

ข้อมูลจากการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์

การก่อมะเร็งและการก่อการกลายพันธุ์

ข้อมูลจากการศึกษาที่ไม่ได้ทำในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรายที่จำเพาะต่อมนุษย์โดยพิจารณาจากการศึกษามาตรฐานการเป็นพิษจากการให้ยาซ้ำหลาย ๆ ครั้ง และการเป็นพิษต่อระบบการสืบพันธุ์และการพัฒนาการ¹⁰⁶ ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการในการก่อมะเร็ง และการก่อการกลายพันธุ์ของซิลทักซิแมบ¹⁰⁷

การเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และการพัฒนาการ

การเจริญพันธุ์

ซิลทักซิแมบไม่ก่อให้เกิดการเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในลิง cynomolgus¹⁰⁸ ในหนู mice ซึ่งได้รับการฉีดโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีฤทธิ์ต่อต้าน IL-6 ของหนู (anti-mouse IL-6 monoclonal antibody) ขนาด 40 หรือ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์เข้าใต้ผิวหนัง ไม่พบว่ามีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในหนูเพศผู้ และเพศเมีย¹⁰⁹

การตั้งครรภ์

ผลจากการศึกษาการพัฒนาการของตัวอ่อน-ทารกในท้องของแม่ลิง cynomolgus ซึ่งได้รับซิลทักซิแมบเข้าเส้นเลือดดำขณะตั้งท้อง (ช่วงตั้งท้องวันที่ 20 – 118) ด้วยขนาดยาเท่ากับ 9.2 และ 46 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ไม่พบว่ามีผลที่เป็นพิษที่สัมพันธ์กับซิลทักซิแมบในแม่ลิง หรือตัวอ่อนในท้องเลย¹¹⁰ ซิลทักซิแมบซึมผ่านรกได้ และทำให้ตัวอ่อนในท้องแม่มีโอกาสสัมผัสซิลทักซิแมบในระหว่างการพัฒนาการ ณ วันที่ตั้งท้องได้ 140 วัน (ประมาณ 25 วันก่อนการคลอดตามธรรมชาติ) พบว่าค่าความเข้มข้นของซิลทักซิแมบในซีรัมของตัวอ่อนในท้อง ใกล้เคียงกับระดับความเข้มข้นของยาในแม่¹¹¹ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองของตัวอ่อนที่มีอายุ 140 วันในท้องแม่ ไม่แสดงว่ามีความผิดปกติของโครงสร้างในการพัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกัน¹¹²

ความเป็นพิษจากการให้ยาหลายครั้ง

การศึกษาความเป็นพิษของซิลทักซิแมบในลิง cynomolgus ซึ่งได้รับยาทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 3 เดือนและ 6 เดือน ด้วยขนาดยาเท่ากับ 9.2 และ 46 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อสัปดาห์ (ระดับยาขึ้นสูงถึง 22 เท่าของระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 11 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์) ไม่พบอาการแสดงใดๆที่บ่งชี้ถึงการเป็นพิษ¹¹³ สังเกตพบว่าการตอบสนองของแอนติบอดีซึ่งขึ้นกับ T cell มีการลดลงเล็กน้อย และมีการลดขนาดของ germinal centers ในม้ามหลังการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วย Keyhole

limpet hemocyanin (KLH) ซึ่งภาวะดังกล่าวถูกพิจารณาว่าเกิดจากการตอบสนองทางเภสัชวิทยาของการยับยั้ง IL-6 และไม่ใช่ความเป็นพิษที่สำคัญ¹¹⁴

ข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์

รายการสารปรุงแต่ง

L-Histidine

L-Histidine monohydrochloride monohydrate

Polysorbate-80

Sucrose^{2, 3}

ความเข้ากันไม่ได้ของตัวยา

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความเข้ากันไม่ได้กับยาอื่น ห้ามผสมผลิตภัณฑ์ยานี้กับผลิตภัณฑ์ยาอื่น

อายุยา

ดูวันหมดอายุของยาที่หีบห่อบรรจุภัณฑ์ภายนอก

ข้อควรระวังในการเก็บรักษา

เก็บยาให้พ้นสายตาและการหยิบถึงของเด็ก

ลักษณะบรรจุภัณฑ์และขนาดบรรจุ

สำหรับขนาด 100 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์นี้มีจำหน่ายในรูปแบบผงแห้งปราศจากเชื้อสำหรับใช้ครั้งเดียว บรรจุในไวแอลแก้วชนิดที่ 1 ขนาด 8 มิลลิลิตรที่ถูกปิดด้วยจุกยางยึดหยุนและปิดครอบด้วยอลูมิเนียมซึ่งมีฝาปิดเปิด¹¹⁵

สำหรับขนาด 400 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์นี้มีจำหน่ายในรูปแบบผงแห้งปราศจากเชื้อสำหรับใช้ครั้งเดียว บรรจุในไวแอลแก้วชนิดที่ 1 ขนาด 30 มิลลิลิตรที่ถูกปิดด้วยจุกยางยึดหยุนและปิดครอบด้วยอลูมิเนียมซึ่งมีฝาปิดเปิด¹¹⁶

คำแนะนำการใช้ การจัดการ และการทำลาย¹¹⁷

ใช้วิธีการเตรียมที่ปราศจากเชื้อ

1. กำหนดขนาดยา ปริมาตรทั้งหมดของสารละลายซิลแวนท์ที่ต้องการให้ และจำนวนไวแอลที่ต้องใช้ แนะนำให้ใช้เข็มขนาด 21 ยาวหนึ่งนิ้วครึ่ง ถูสารละลายหยดเข้าเส้นเลือดดำ (250 มิลลิลิตร) ต้องบรรจุสารละลายเดกซ์โทรส 5% และต้องทำจาก Polyvinyl chloride (PVC) พร้อมด้วย Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) หรือ Polyolefin (PO)¹¹⁸

- วางไวแอสที่บรรจุซิลิโคนไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 30 นาทีก่อนที่จะเตรียมสารละลายหยดเข้าเส้นเลือดดำ ซิลิโคนควรอยู่ที่อุณหภูมิห้องในช่วงเวลาที่เตรียมยา สำหรับไวแอสขนาด 100 และ 400 มิลลิกรัม แต่ละไวแอสควรหรือต้องทำการผสมเป็นสารละลายตามคำแนะนำในตารางที่ 6²

ตารางที่ 6 คำแนะนำในการผสมเตรียมสารละลาย

Strength	ปริมาณของน้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีดเข้าเส้นเลือด ที่ต้องใช้ในการผสมเป็นสารละลาย	ความเข้มข้นของสารละลายที่ผสมแล้ว
ไวแอสขนาด 100 มิลลิกรัม	5.2 มิลลิลิตร	20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร
ไวแอสขนาด 400 มิลลิกรัม	20.0 มิลลิลิตร	20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

หมุนไวแอสซึ่งบรรจุสารละลายที่ผสมแล้วไปมาเบาๆ (ห้ามเขย่า หรือปั่น หรือหมุนเหวี่ยงไวแอสอย่างรุนแรง) เพื่อช่วยเพิ่มการละลายตัวของผงยา ห้ามดูดยาออกจนกว่าผงยาทั้งหมดละลายหมดอย่างสมบูรณ์ ผงยาควรละลายหมดภายใน 60 นาที ตรวจสอบไวแอสว่าอนุภาคเป็นอย่างไร และมีการเปลี่ยนสีก่อนการเตรียมสารละลายหรือไม่ ห้ามใช้ถ้าเกิดผงขุ่นมัวหรือมีอนุภาคแปลกปลอม และ/หรือมีการเปลี่ยนสีของสารละลาย ทำการเจือจางสารละลายซิลิโคนทั้งหมดให้ได้ปริมาตร 250 มิลลิลิตรด้วยสารละลายปราศจากเชื้อเดกซ์โทรส 5% ซึ่งกระทำได้โดยการดูดยาละลายเดกซ์โทรส 5% จำนวนเท่ากับปริมาตรของสารละลายซิลิโคนที่ออกจากถุงบรรจุสารละลายเดกซ์โทรส 250 มิลลิลิตรทิ้งไป¹¹⁹ ค่อยๆเติมสารละลายซิลิโคนเข้าไปในถุงบรรจุสารละลายเดกซ์โทรส ให้เป็น 250 มิลลิลิตร ค่อยๆผสมเบาๆ

- ไม่ควรเก็บสารละลายซิลิโคนที่ผสมแล้วเกิน 2 ชั่วโมงก่อนจะนำไปใส่ในถุงบรรจุสารละลายหยดเข้าเส้นเลือดดำ ควรหยุดสารละลายที่เจือจางเข้าเส้นเลือดดำให้หมดภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากเตรียมยาเสร็จ¹²⁰ ให้หยุดสารละลายที่เจือจางให้หมดในเวลา 6 ชั่วโมงโดยหยุดผ่านสายให้ยาเข้าเส้นเลือดดำที่เป็น Polyvinyl chloride (PVC) หรือ Polyurethane (PU) โดยมีตัวกรอง polyethersulfone (PES) ซึ่งมีรูขนาด 0.2 ไมครอนอยู่ในตัวสาย¹²¹ ซิลิโคนที่ไม่มีสารกันบูด ดังนั้นห้ามเก็บสารละลายที่เหลือไปใช้ในครั้งต่อไป
- ยังไม่มีการศึกษาความเข้ากันได้ทางกายภาพด้วยเคมีชีววิทยาในการประเมินการใช้ซิลิโคนร่วมกับสารอื่นๆ ห้ามหยุดหยดสารละลายซิลิโคนเข้าเส้นเลือดดำในสายให้ยาเข้าเส้นเลือดดำเส้นเดียวกันที่ให้อาหารร่วมตัวอื่นๆ
- ผลิตภัณฑ์ที่ไม่ได้ใช้ หรือวัสดุของเสียเหลือทิ้งควรทำลายทิ้งตามข้อกำหนดท้องถิ่น

คำอธิบายประกอบ

- 1 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 6, EDMS-ERI-51033892, version 2.0
- 2 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.1 EDMS-ERI-15334720 version 2.0
- 3 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.1 EDMS-ERI-37196457 version 2.0
- 4 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 1.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 5 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 1.4.1 and Section 1.4.3, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 6 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.9.2, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 7 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 3.6.5.2, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 8 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.6.1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 9 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 3.2.1.2, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 10 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.2.1, Appendix 1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 11 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Appendix 1, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 12 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.6.1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 13 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 14 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.2, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 15 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.7, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 16 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.6, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 17 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 5.2.4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 18 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.2.1, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 19 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 6, EDMS-ERI- 58763101 version 4.0
- 20 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.2.1 exclusion criteria, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 21 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 3.2 and Section 3.5, EDMS-ERI-51034371 version 1.0
- 22 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.9.1.2, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 23 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Appendix 1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 24 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Appendix 1, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 25 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 5.2.4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 26 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section, 2.1.9.2.2, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 27 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section, 2.1.9.2.1, EDMS-ERI-58763101 version 4.0

-
- 28 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.3.2, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 29 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 30 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 31 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 32 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 33 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 34 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 9 EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 35 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 36 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 9, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 37 MODULE 2.6.6–Toxicology Written Summary, Section 6.3, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 38 MODULE 2.6.6–Toxicology Written Summary, Section 6.1.1 and Section 6.1.2, EDMS-
ERI-51034371 version 1.0
- 39 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.2, EDMS-ERI- 58763101
version 4.0
- 40 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1, EDMS-ERI- 58763101
version 4.0
- 41 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNT0328MCD2001, Section 4.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 42 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.1, Table 4, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 43 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.1.1, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 44 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.3.1.2, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 45 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.4, Table 29, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 46 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.9.2.3, Table 43, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 47 MODULE 2.7.4-Summary of Clinical Safety, Section 5.5, EDMS-ERI-58763101,
version 4.0
- 48 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 49 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 50 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 51 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0

-
- 52 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 53 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.6, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 54 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.2.2.2, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 55 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.7, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 56 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.1.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 57 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.1.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 58 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 3, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 59 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 3, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 60 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.2.6, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 61 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.2.3.4,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 62 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 4, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 63 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.5, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 64 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 11, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 65 MODULE 5.3.5.1 – 1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.1,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 66 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 67 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1.1,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 68 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.3,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 69 MODULE 5.3.5.1– Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1, EDMS-
ERI-52914130 version 1.0
- 70 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 71 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.9,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 72 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.9,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 73 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.11.4,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 74 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.4, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 75 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.4, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0

- 76 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.8, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 77 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.2, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 78 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.3, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 79 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.3 Table
33, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 80 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001 CD-Pub_7621,
Attachment 3.28, EDMS-ERI-57908803 version 2.0
- 81 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.3, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 82 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 83 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.2.6, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 84 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 4, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 85 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.4, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 86 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 6.2, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 87 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 88 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 89 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI- 52657467
version 2.0
- 90 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.4.2, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 91 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 92 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 93 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 94 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 95 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 4.1, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 96 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 4.1, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 97 MODULE 2.7.2- Summary of Clinical Pharmacology Studies, of Clinical Pharmacology
Findings EDMS-ERI-51313826 version 1.0
- 98 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.1, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 99 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.5, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0

-
- 100 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.9, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 101 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 102 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.2, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 103 MODULE 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Table 4, EDMS-ERI-75035446
version 1.0
- 104 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.6, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 105 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.6, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 106 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 107 MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.3, EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- 108 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 109 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.1.1 and Section 6.1.2,
EDMS-ERI-51034371 version 1.0
- 110 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 111 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 112 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 113 MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.2 EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- 114 MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.2 EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- 115 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.7, Section 1, EDMS-ERI-15335074 version 1.0
- 116 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.7, Section 1, EDMS-ERI-37219666 version 1.0
- 117 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- 118 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- 119 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 2, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- 120 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- 121 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษสำหรับแพทย์

PRODUCT NAME

SYLVANT™

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SYLVANT is a chimeric (human-murine) immunoglobulin G1κ (IgG1κ) monoclonal antibody against human Interleukin-6 (IL-6) produced in a Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line¹.

SYLVANT is available in the following presentations:

100 mg vial: Each single use vial contains 100 mg siltuximab powder for concentrate for solution for infusion².

400 mg vial: Each single use vial contains 400 mg siltuximab powder for concentrate for solution for infusion³.

For excipients, see *Pharmaceutical Information - List of Excipients*.

CLINICAL INFORMATION

Indications

SYLVANT is indicated for the treatment of patients with multicentric Castleman's disease (MCD) who are human immunodeficiency virus (HIV) negative and human herpesvirus-8 (HHV-8) negative⁴.

Dosage and Administration

Intravenous infusion (IV) of SYLVANT should be administered by qualified healthcare professionals.

Comprehensive instructions for the intravenous infusion of SYLVANT are given in "Instructions for use, handling, and disposal".

Dosage – 18 years and older

SYLVANT 11 mg/kg is given over 1 hour as an intravenous infusion administered every 3 weeks until treatment failure⁵.

Hematology laboratory tests should be performed prior to each dose of SYLVANT therapy for the first 12 months and every 3 dosing cycles thereafter^{6,7}. The prescriber should consider delaying treatment if the treatment criteria outlined in Table 1 are not met, before administering SYLVANT. Dose reduction is not recommended^{8,9}.

Table 1: Treatment Criteria

Laboratory parameter	Requirements before first SYLVANT administration ¹⁰	Retreatment criteria
Absolute Neutrophil Count	$\geq 1.0 \times 10^9/L$	$\geq 1.0 \times 10^9/L$
Platelet count	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hemoglobin ^a	$< 170 \text{ g/L}$	$< 170 \text{ g/L}$

^a SYLVANT may increase haemoglobin levels in MCD patients

SYLVANT therapy should be withheld if the patient has a severe infection or any severe non-hematological toxicity and can be restarted at the same dose after recovery¹¹.

If the patient develops a severe infusion related reaction, anaphylaxis, severe allergic reaction, or cytokine release syndrome related to SYLVANT infusion, further administration of SYLVANT should be discontinued.

Discontinuing the product should be considered if there are more than 2 dose delays due to toxicities related to the treatment during the first 48 weeks¹².

Special populations

Pediatrics 17 years of age and younger

The safety and efficacy of SYLVANT have not been established in pediatric patients¹³.

Elderly 65 years of age and older

No major age-related differences in pharmacokinetic (PK) or in safety profile were observed in clinical studies. No dose adjustment is required (see *Pharmacokinetic Properties – Special Populations*)¹⁴.

Renal impairment

No formal studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of SYLVANT in patients with renal impairment. (see *Pharmacokinetic Properties – Renal impairment*)¹⁵.

Hepatic impairment

No formal studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of SYLVANT in patients with hepatic impairment. (see *Pharmacokinetic Properties – Hepatic impairment*)¹⁶.

Contraindications

Severe hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients¹⁷.

Warnings and Precautions

Concurrent active serious infections

Infections, including localized infections, should be treated prior to administration of SYLVANT. Serious infections including pneumonia and sepsis were observed during clinical studies (see *Adverse Reactions*)¹⁸.

SYLVANT may mask signs and symptoms of acute inflammation including suppression of fever and of acute phase reactants such as C-reactive protein (CRP)¹⁹. Therefore, prescribers should diligently monitor patients receiving treatment in order to detect serious infections.

Vaccinations

Live, attenuated vaccines should not be given concurrently or within 4 weeks before initiating SYLVANT, because clinical safety has not been established²⁰ and because IL-6 inhibition may interfere with the normal immune response to new antigens²¹.

Lipid parameters

Elevations in triglycerides and cholesterol (lipid parameters) were observed in patients treated with SYLVANT (see *Adverse Reactions*)²². Patients should be managed according to current clinical guidelines for management of hyperlipidemia.

Infusion related reactions and hypersensitivity

During IV infusion of SYLVANT, mild to moderate infusion reactions may improve following slowing of or stopping the infusion. Upon resolution of the reaction, reinitiating the infusion at a lower infusion rate and therapeutic administration of antihistamines, acetaminophen, and corticosteroids may be considered^{23,24}. For patients who do not tolerate the infusion following these interventions, SYLVANT should be discontinued. During or following infusion, treatment with SYLVANT should be discontinued in patients who have severe infusion related hypersensitivity reactions (e.g. anaphylaxis)²⁵. The management of severe infusion reactions should be dictated by the signs and symptoms of the reaction. Appropriate personnel and medication should be available to treat anaphylaxis if it occurs (see *Adverse Reactions*).

Malignancy

Immunomodulatory drugs may increase the risk of malignancy. On the basis of limited experience with siltuximab, the present data do not suggest any increased risk of malignancy²⁶.

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal (GI) perforation has been reported in siltuximab clinical trials although not in MCD trials. Use with caution in patients who may be at increased risk for GI perforation. Promptly evaluate patients presenting with symptoms that may be associated or suggestive of GI perforation²⁷.

Interactions

No formal drug-drug interaction studies have been conducted with SYLVANT²⁸. In nonclinical studies, IL-6 is known to decrease the activity of cytochrome P450 (CYP450)²⁹. Binding bioactive IL-6 by siltuximab may result in increased metabolism of CYP450 substrates, because CYP450 enzyme activity will normalize. Therefore, administering SYLVANT with CYP450 substrates that have a narrow therapeutic index has the potential to change drug therapeutic effects and toxicity due to alterations in the CYP450 pathways³⁰. Upon initiation or discontinuation of SYLVANT in patients being treated with concomitant

medications that are CYP450 substrates and have a narrow therapeutic index, monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) is recommended³¹. The dose of the concomitant medication should be adjusted as needed. The effect of SYLVANT on CYP450 enzyme activity can persist for several weeks after stopping therapy³². Prescribers should also exercise caution when SYLVANT is co-administered with CYP3A4 substrate drugs where a decrease in effectiveness would be undesirable (e.g., oral contraceptives)³³.

Pregnancy, Breast-feeding and Fertility

Pregnancy

There are no data from the use of SYLVANT in pregnant women. No maternal or fetal toxicity was observed in cynomolgus monkeys after intravenous administration of siltuximab (see *Non-clinical Information*)³⁴. It is not known whether siltuximab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. SYLVANT should be given to a pregnant woman only if the benefit clearly outweighs the risk. Women of childbearing potential must use effective contraception during and up to 3 months after treatment. Prescribers should also exercise caution when SYLVANT is administered with CYP3A4 substrates where a decrease in effectiveness would be undesirable e.g. oral contraceptives (see *Interactions*)³⁵. As with other immunoglobulin G antibodies, siltuximab crosses the placenta as observed in studies in monkeys³⁶. Consequently, infants born to women treated with SYLVANT may be at increased risk of infection, and caution is advised in the administration of live vaccines to these infants (see *Non-Clinical Information*).

Breast-feeding

It is not known whether siltuximab or its metabolites are excreted in human milk³⁷. Because many drugs and immunoglobulins are excreted in human milk, and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from SYLVANT, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Fertility

Effects of siltuximab on fertility have not been evaluated in human patients. In cynomolgus monkeys dosed intravenously with siltuximab, no histopathological changes were noted in the reproductive tissues (see *Non-Clinical Information*). In mice dosed subcutaneously with an anti-mouse IL-6 monoclonal antibody, no effects on male or female fertility were observed³⁸.

Effects on Ability to Drive and Use Machines

No studies of the effects on the ability to drive and use machines have been performed. It is not known if SYLVANT has an effect on motor skills.

Adverse Reactions

Throughout this section, adverse reactions are presented. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of SYLVANT based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal relationship with SYLVANT cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Data from all patients treated with SYLVANT monotherapy (n=365) form the overall basis of the safety evaluation³⁹.

Table 2 reflects the frequencies of identified Adverse reactions in the 82 MCD patients (Study 1 and Study 2) treated at the recommended dose of 11 mg/kg every 3 weeks⁴⁰.

- In Study 1, a randomized placebo controlled Phase 2 study in (MCD), 53 patients were randomized to the SYLVANT treatment arm and treated at the recommended dose, 11/mg/kg, every 3 weeks and 26 patients were randomized to the placebo arm. Of the 26 placebo-treated patients, 13 patients subsequently crossed-over to receive SYLVANT⁴¹.
- In Study 2, a Phase 1 study, 16 of 37 patients with CD were treated with SYLVANT, at the recommended dose of 11 mg/kg every 3 weeks⁴².

The most frequent adverse reactions (> 20% of patients) during treatment with SYLVANT in the MCD clinical trials were upper respiratory tract infection, pruritus, and maculo-papular rash⁴³. The most serious adverse reaction associated with the use of SYLVANT was anaphylactic reaction⁴⁴.

Adverse Reactions observed in MCD patients treated with SYLVANT at the recommended dose of 11 mg/kg every 3 weeks are summarized in Table 2.

Table 2: Adverse Reactions in SYLVANT Treated Patients in MCD Clinical Studies⁴⁵

	SYLVANT + BSC ^a N=82		Placebo + BSC ^b N=26	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Infections and infestations				
Nasopharyngitis	13.4%	0.0%	3.8%	0.0%
Upper respiratory tract infection	37.8%	0.0%	15.4%	3.8%
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	11.0%	3.7%	7.7%	3.8%
Thrombocytopenia	13.4%	2.4%	3.8%	3.8%
Immune system disorders				
Anaphylactic reaction	1.2%	1.2%	0.0%	0.0%
Metabolism and nutrition disorders				
Hypertriglyceridemia	13.4%	2.4%	0.0%	0.0%
Vascular disorders				
Hypertension	13.4%	7.3%	3.8%	0.0%
Gastrointestinal disorders				

Table 2: Adverse Reactions in SYLVANT Treated Patients in MCD Clinical Studies⁴⁵

	SYLVANT + BSC ^a N=82		Placebo + BSC ^b N=26	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Abdominal pain	15.9%	0.0%	3.8%	3.8%
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash maculo-papular	23.2%	1.2%	11.5%	0.0%
Pruritus	29.3%	0.0%	11.5%	0.0%
Renal and urinary disorders				
Renal impairment	12.2%	2.4%	0.0%	0.0%
General disorders and administration site conditions				
Localized edema	14.6%	2.4%	3.8%	0.0%
Investigations				
Weight increased	14.6%	2.4%	0.0%	0.0%

^aAll patients with CD treated with SYLVANT at recommended dose of 11 mg/kg every 3 weeks [including crossover patients (N=82)], BSC=Best Supportive Care

^bAll patients with CD treated with placebo (N=26)

Infusion related reactions and hypersensitivity

In clinical studies, SYLVANT was associated with an infusion related reaction or hypersensitivity reaction in 4.8% (severe reaction in 0.8%) of patients treated with SYLVANT monotherapy⁴⁶.

Overdose

No case of overdose has been reported. Repeated dosing of 15 mg/kg every 3 weeks has been administered without additional adverse drug reactions⁴⁷.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, interleukin inhibitors; ATC code: {tbd}

Mechanism of action

Siltuximab is a human-mouse chimeric monoclonal antibody that forms high affinity, stable complexes with soluble bioactive forms of human interleukin-6 (IL-6)⁴⁸. Siltuximab prevents the binding of human IL-6 to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (IL-6R), thus inhibiting the formation of the hexameric signaling complex with gp130 on the cell surface. IL-6 is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine produced by a variety of cell types including T and B- cells, lymphocytes, monocytes and fibroblasts, as well as malignant cells⁴⁹. IL-6 has been shown to be involved in diverse normal physiologic processes such as induction of immunoglobulin secretion, initiation of hepatic acute phase protein synthesis, and stimulation of hematopoietic precursor cell proliferation and differentiation⁵⁰.

Overproduction of IL-6, in chronic inflammatory diseases and malignancies has been linked to anemia and cachexia and has been hypothesized to play a central role in driving plasma cell proliferation and systemic manifestations in patients with CD⁵¹.

Pharmacodynamic effects

In vitro, Siltuximab dose-dependently inhibited the growth of an IL-6-dependent murine plasmacytoma cell line in response to human IL-6. In cultures of human hepatoma cells, IL-6 stimulated production of the acute phase protein serum amyloid A was dose-dependently inhibited by siltuximab. Similarly, in cultures of human Burkitt's B-lymphoma cells, the production of immunoglobulin M (IgM) protein in response to IL-6 was dose-dependently inhibited by siltuximab⁵².

Biomarkers

It is well established that IL-6 stimulates the acute phase expression of C-reactive protein (CRP). The mechanism of action of siltuximab is neutralization of IL-6 bioactivity, which can be measured indirectly by suppression of CRP⁵³. SYLVANT treatment in MCD results in rapid and sustained decreases in CRP serum concentrations⁵⁴. Measurement of IL-6 concentrations in serum or plasma during treatment should not be used as a pharmacodynamic marker, as siltuximab-neutralized antibody-IL-6 complexes interfere with current immunological-based IL-6 quantification methods⁵⁵.

Clinical studies

Study 1

A Phase 2, multinational, randomized (2:1) double blind, placebo controlled study was conducted to assess the efficacy and safety of SYLVANT (11 mg/kg every 3 weeks) compared with placebo in combination with best supportive care in patients with MCD⁵⁶. Treatment was continued until treatment failure (defined as disease progression based on increase in symptoms, radiologic progression or deterioration in performance status) or unacceptable toxicity⁵⁷. A total of 79 patients with symptomatic MCD were randomized and treated. Median age was 47 years (range 20-74) in the SYLVANT arm and 48 years (range 27-78) in the placebo arm⁵⁸. More male patients were enrolled in the placebo arm (85% in placebo vs. 56% in SYLVANT arm)⁵⁹. ECOG performance status score (0/1/2) at baseline was 42%/45%/13% in SYLVANT arm and 39%/62%/0% in the placebo arm respectively⁶⁰. At baseline 55% of patients in the SYLVANT arm and 65% of patients in the placebo arm had received prior systemic therapies for MCD and 30% of patients in the SYLVANT arm and 31% in the placebo arm were using corticosteroids⁶¹. Histological subtype was similar in both treatment arms, with 33% hyaline vascular subtype, 23% plasmacytic subtype and 44% mixed subtype⁶². Disease related baseline laboratory parameters are summarized in Table 3. CRP and erythrocyte sedimentation rate (ESR) showed wide variability across both treatment arms⁶³.

Table 3: Disease Related Baseline Laboratory Parameters⁶⁴

	SYLVANT + BSC	Placebo + BSC
Patients in Intent To Treat population	53	26
Hemoglobin (g/L) Mean (SD)	115.8 (24.70)	130.0 (25.70)
Platelets (10 ⁹ /L) Mean (SD)	323.2 (156.58)	302.6 (123.54)
Albumin (g/dL) Mean (SD)	3.5 (0.76)	3.6 (0.46)
ESR (mm/hr) Mean (SD)	68.3 (48.66)	34.6 (35.06)
CRP (mg/L) Mean (SD)	43.2 (53.63)	24.8 (34.53)
Fibrinogen (μmol/L) Mean (SD)	16.9 (7.52)	15.3 (7.48)

The primary endpoint of the study was durable tumor and symptomatic response, defined as tumor response assessed by independent review and complete resolution or stabilization of prospectively collected MCD symptoms, for at least 18 weeks without treatment failure⁶⁵.

Study 1 demonstrated a statistically significant improvement in independently reviewed durable tumor and symptomatic response rate in the SYLVANT arm compared with the placebo arm (34% vs. 0%, respectively; 95% CI: 11.1, 54.8; p=0.0012)⁶⁶. Sensitivity analyses further supported the primary endpoint analysis showing a significantly higher investigator assessed durable tumor and symptom response rate of 45% in SYLVANT treated patients compared with 0% in placebo treated patients (p <0.0001)⁶⁷. The overall tumor response rate was evaluated based on modified Cheson criteria⁶⁸ both by independent review and investigator assessment.

Key efficacy results from Study 1 are summarized in Table 4.

Table 4: Efficacy Endpoints From Study 1

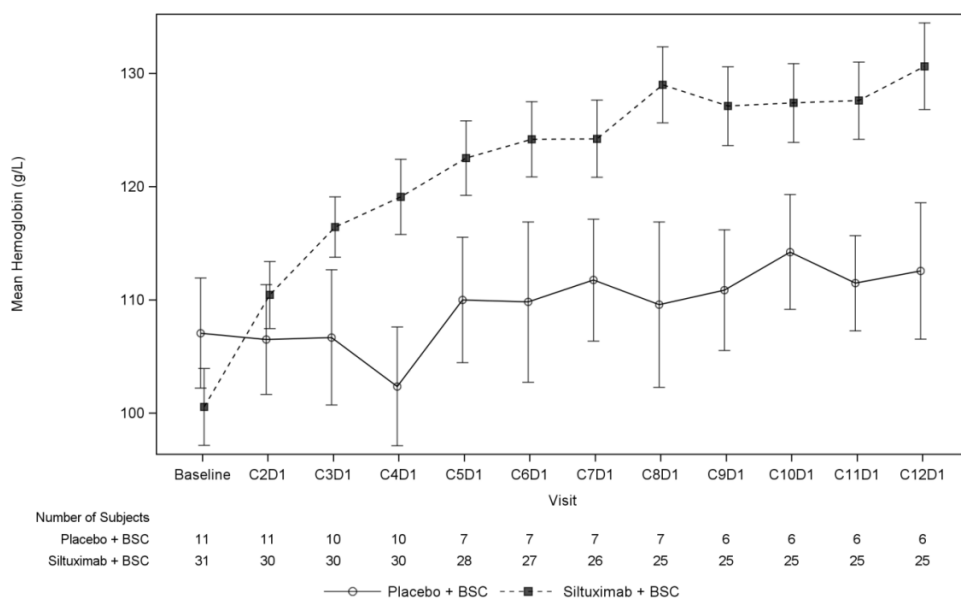
Efficacy Endpoints	SYLVANT+BSC ^a	Placebo+BSC	p-value ^b
Primary Efficacy Endpoint⁶⁹			
Durable tumor & symptomatic response (independent review)	18/53 (34.0%)	0/26 (0%)	0.0012
Secondary Efficacy Endpoints⁷⁰			
Best tumor response (independent review)	20/53 (37.7%)	1/26 (3.8%)	0.0022
Best tumor response (investigator assessment)	27/53 (50.9%)	0/26 (0%)	<0.0001
Time to treatment failure	Not reached	134 days	0.0084; HR 0.418
Hemoglobin increase >15 g/L at Week 13/hemoglobin response-evaluable population	19/31 (61.3%)	0/11 (0%)	0.0002
Duration of tumor & symptomatic response (days) - independent review; median (min, max)	340 (55, 676) ^c	N/A ^d	
Durable complete symptomatic response ^e	13/53 (24.5%)	0/26 (0%)	0.0037
Duration of durable complete symptomatic response (days) median (min, max)	472 (169, 762) ^f	N/A ^c	

- ^a Best Supportive Care
- ^b Adjusted for corticosteroid use at randomization
- ^c At the time of primary analysis data for 19 of 20 tumor and symptomatic responders were censored due to on-going response
- ^d N/A="Not applicable", there were no responders in the placebo arm, therefore, duration is not applicable
- ^e Complete symptomatic response is defined as a 100% reduction in the baseline MCD overall symptom score sustained for at least 18 weeks prior to treatment failure
- ^f Data from 11 of 13 durable complete symptomatic responders were censored due to on-going response

MCD-related signs and symptoms were prospectively collected. A total score of all symptoms (referred to as the MCD-related Overall Symptom Score) is the sum of the severity grades (NCI-CTCAE grade) of the MCD-related signs and symptoms [general MCD-related (fatigue, malaise, hyperhidrosis, night sweats, fever, weight loss, anorexia, tumor pain, dyspnea, and pruritus) autoimmune phenomena, fluid retention, neuropathy, and skin disorders] and was calculated⁷¹. The percent change from baseline in MCD-related signs and symptoms and MCD-related overall symptom score at each cycle was calculated⁷². Complete symptom response was defined as a 100% reduction from the baseline in the MCD related overall symptom score sustained for at least 18 weeks prior to treatment failure⁷³.

Hemoglobin response was defined as a change from baseline of ≥ 15 g/L at week 13. Mean hemoglobin by cycle during the blinded treatment period is presented in Figure 1⁷⁴.

Figure 1: Mean hemoglobin by cycle during the blinded treatment period⁷⁵



One-year survival rate was 100% in the SYLVANT arm and 92% in the placebo arm⁷⁶.

Subgroup analyses:

Analyses for both primary and secondary endpoints on various subgroups including age (<65 years and ≥ 65 years); race (White and non-White); region (North America, EMEA, and Asia Pacific); baseline corticosteroid use (yes and no); prior therapy (yes and no); and MCD histology (plasmatic and mixed histology) consistently showed that the treatment effect favored the SYLVANT arm except for the hyaline vascular subgroup⁷⁷. A consistent treatment effect favoring SYLVANT treated patients across all major secondary endpoints

was shown - in the hyaline vascular subgroup⁷⁸. Select efficacy results from Study 1 in the hyaline vascular subgroup are summarized in Table 5^{79,80}.

Table 5: Select Efficacy Endpoints for Hyaline Vascular Subgroup from Study 1

Efficacy endpoints	SYLVANT+BSC	Placebo+BSC	95% CI ^a
Primary efficacy endpoint			
Durable tumor & symptomatic response (independent review)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A, N/A) ^b
Secondary efficacy endpoints			
Durable tumor & symptomatic response (investigator review)	3/18 (16.7%)	0/8 (0%)	(-25.7; 55.9)
Best tumor response (independent review)	1/18 (5.6%)	1/8 (12.5%)	(-46.7; 35.3)
Best tumor response (investigator assessment)	4/18 (22.2%)	0/8 (0%)	(-20.3; 60.6)
Time to treatment failure	206 days	70 days	(0.17; 1.13) ^c
Hemoglobin increase > 15 g/L at Week 13/hemoglobin response-evaluable population	3/7 (42.9%)	0/4 (0%)	(-22.7; 83.7)
Durable complete symptomatic response ^d	3/18 (16.7%)	0/8 (0%)	(-25.7; 55.9)

^a 95% confidence interval for the for the difference in proportions

^b N/A = "Not applicable", there were no responders therefore 95% CI is not applicable

^c 95% confidence interval for the hazard ratio

^d Complete symptomatic response is defined as a 100% reduction in the baseline MCD overall symptom score sustained for at least 18 weeks prior to treatment failure

Study 2

In addition to Study 1 efficacy data are available in patients with CD from a single arm Phase 1 study (Study 2). In this study 37 patients with were treated with SYLVANT. 35 of whom had MCD⁸¹. In total, 16 patients with MCD were treated with 11 mg/kg every 3 weeks. Patient demographics and disease characteristics for patients treated at 11 mg/kg every 3 weeks were similar to those in Study 1⁸². Median age was 51 years (21-76) and 50% were male. ECOG performance status score (0/1/2) at baseline was 6%/69%/25% respectively⁸³. Sixty-nine percent of patients had received prior systemic therapies for MCD. Histological subtype was 44% hyaline vascular subtype, 50% plasmacytic subtype and 6% mixed subtype⁸⁴. The mean (SD) hemoglobin level was 125 (23) g/L⁸⁵.

The clinical benefit observed in Study 1 was supported by Study 2. Median duration of SYLVANT treatment was 1278 days and mean number of SYLVANT administrations was 51 in SYLVANT patients. In the 16 patients with MCD treated with 11 mg/kg every 3 weeks, overall tumor response rate by independent review was 43.8% with 6.3% complete response⁸⁶. All tumor responses were durable for > 18 weeks⁸⁷. For patients with hemoglobin below lower limit of normal at baseline, the hemoglobin response rate at Week 13 was 50%⁸⁸. The 1-year survival rate of SYLVANT treated patients was 100%⁸⁹.

Of the 35 patients with MCD in Study 2, 19 patients continued to be treated with SYLVANT in the extension study, either at 11 mg/kg every 3 weeks (n=11) or at 11 mg/kg every 6

weeks (n=8) and all continued to have disease control per investigator assessment after a median follow-up of 5 years (range 3.4-7.2 years)⁹⁰.

Pharmacokinetic Properties

Following the first administration of siltuximab (doses ranging from 0.9 to 15 mg/kg), the area under the concentration-time curve (AUC) and maximal serum concentration (C_{max}) increased in a dose-proportional manner and clearance (CL) was independent of dose⁹¹. Following the single dose administration at the recommended dose regimen (11 mg/kg given once every 3 weeks), the clearance was 3.54 ± 0.44 mL/kg/day and half-life was 16.3 ± 4.2 days⁹². Following the repeat dose administration at the recommended dose, siltuximab clearance was found to be time-invariant, and systemic accumulation was moderate (accumulation index of 1.7)⁹³. Consistent with half-life after the first dose, serum concentrations reached steady-state levels by the sixth every 3 week infusion with mean (\pm SD) peak and trough concentrations of 332 ± 139 and 84 ± 66 mcg/mL, respectively⁹⁴.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for the generation of anti-drug antibodies (immunogenicity). The immunogenicity of siltuximab has been evaluated using antigen-bridging enzyme immunoassay (EIA) and electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay (ECLIA) methods⁹⁵.

In clinical studies, including single agent and combination studies 1 of 411 (0.2%) evaluable patients tested positive for anti-siltuximab antibodies. Further immunogenicity analyses of the single positive sample revealed a low titer of anti-siltuximab antibodies with non-neutralizing capabilities. No evidence of altered toxicity profile was identified in the patient who developed antibodies to siltuximab⁹⁶.

Special populations

Cross-study population PK analyses were performed using data from 378 patients with a variety of conditions, who received single-agent siltuximab at doses ranging from 0.9 to 15 mg/kg. The effects of various covariates on siltuximab pharmacokinetics were assessed in the analyses⁹⁷.

Siltuximab clearance increased with increasing body weight; however, no dose adjustment is required for body weight since administration is on an mg/kg basis⁹⁸. The following factors had no clinical effect on the clearance of siltuximab: gender, age, ethnicity and use of corticosteroids⁹⁹. The effect of anti-siltuximab antibody status was not examined as there were insufficient numbers of anti-siltuximab antibody positive patients¹⁰⁰.

Pediatrics 17 years of age and younger

The safety and efficacy of siltuximab have not been established in pediatric patients¹⁰¹.

Elderly 65 years of age and older

The population PK of siltuximab were analyzed to evaluate the effects of demographic characteristics. The results showed no significant difference in the PK of siltuximab in patients older than 65 years¹⁰².

Renal impairment

For subjects with baseline calculated creatinine clearance of 12 mL/min or greater, there was no meaningful effect on siltuximab PK¹⁰³. Four patients with severe renal impairment (creatinine clearance 12 to 30 mL/min) were included in the data set¹⁰⁴.

Hepatic impairment

For subjects with baseline alanine transaminase ranging from 0.1 to 3.7 times the upper limit of normal and baseline albumin ranging from 1.5 to 5.8 g/dL, there was no meaningful effect on siltuximab PK¹⁰⁵.

NON-CLINICAL INFORMATION

Carcinogenicity and Mutagenicity

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity, and reproduction and developmental toxicity¹⁰⁶. Formal carcinogenicity and mutagenicity studies have not been performed for siltuximab¹⁰⁷.

Reproductive and Developmental Toxicology

Fertility

Siltuximab did not produce any toxicity of the reproductive tract in cynomolgus monkeys¹⁰⁸. In mice dosed subcutaneously with an anti-mouse IL-6 monoclonal antibody at doses of 40 or 100 mg/kg/week, no effects on male or female fertility were observed¹⁰⁹.

Pregnancy

Results from an embryo-fetal development study of siltuximab administered intravenously to pregnant cynomolgus monkeys (gestation day 20 – 118) at doses of 9.2 and 46 mg/kg/week showed no siltuximab-related maternal or fetal toxicity¹¹⁰. Siltuximab crossed the placenta during gestation and fetuses were exposed to siltuximab during development. On gestation day (GD) 140 (approximately 25-days prior to natural birth) fetal serum concentrations of siltuximab were similar to maternal concentrations¹¹¹. Histopathological examination of lymphoid tissues from GD140 fetuses showed no morphological abnormalities in the development of the immune system¹¹².

Repeat dose toxicity

Three-month and 6-month IV toxicology studies of siltuximab at doses of 9.2 mg/kg/week or 46 mg/kg/week (up to 22 fold greater exposure than in patients receiving 11 mg/kg every 3 weeks) conducted in young cynomolgus monkeys showed no signs indicative of toxicity¹¹³.

A slight reduction in T cell dependent antibody response and a reduction in the size of the splenic germinal centers following Keyhole limpet hemocyanin (KLH) immunization was observed which were considered to be pharmacological responses of IL-6 inhibition and not of toxicological significance¹¹⁴.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

List of Excipients

L-Histidine

L-Histidine monohydrochloride monohydrate

Polysorbate-80

Sucrose^{2,3}

Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Shelf Life

See expiry date on the outer pack.

Storage Conditions

Keep out of the sight and reach of children.

Nature and Contents of Container

For 100 mg presentation:

The product is supplied (as a sterile, single-use lyophilized dosage form) in an 8 mL Type 1 glass vial with an elastomeric closure and an aluminum seal with a flip-off button¹¹⁵.

For 400 mg presentation:

The product is supplied (as a sterile, single-use lyophilized dosage form) in a 30 mL Type 1 glass vial with an elastomeric closure and an aluminum seal with a flip-off button¹¹⁶.

Instructions for Use and Handling and Disposal¹¹⁷

Use aseptic technique

1. Calculate the dose, total volume of reconstituted SYLVANT solution required and the number of vials needed. The recommended needle for preparation is 21-gauge 1-½ inch. Infusion bags (250 mL) must contain Dextrose 5% and must be made of made of Polyvinyl chloride (PVC) with Di-{2-ethylhexyl}phthalate (DEHP), or Polyolefin (PO)¹¹⁸.
2. Allow vial(s) of SYLVANT to come to room temperature over approximately 30 minutes. SYLVANT should remain at room temperature for the duration of the preparation.

For 100 mg and 400 mg vials: Each vial should/must be reconstituted as instructed in Table 6².

Table 6: Reconstitution Instructions

Strength	Amount of Sterile Water for Injection, required for reconstitution	Post-reconstitution concentration
100 mg vial	5.2 mL	20 mg/mL
400 mg vial	20.0 mL	20 mg/mL

Gently swirl (DO NOT SHAKE or VORTEX or SWIRL VIGOROUSLY) the reconstituted vials to aid the dissolution of the lyophilized powder. Do not remove contents until all of the solids have been completely dissolved. The lyophilized powder should dissolve in less than 60 minutes. Inspect the vials for particulate matter and discoloration prior to dose preparation. Do not use if visibly opaque or foreign particles and/or solution discoloration are present. Dilute the total volume of the reconstituted SYLVANT solution dose to 250 mL with sterile Dextrose 5%, by withdrawing a volume equal to the volume of reconstituted SYLVANT from the Dextrose 5%, 250 mL bag¹¹⁹. Slowly add the total volume of reconstituted SYLVANT solution to the 250 mL infusion bag. Gently mix.

3. The reconstituted product SYLVANT should be kept for no more than two hours prior to addition into the IV bag. The infusion should be completed within 6 hours of the addition of the reconstituted solution to the infusion bag¹²⁰. Administer the diluted solution over a period of 1 hour using administration sets lined with Polyvinyl chloride (PVC) or Polyurethane (PU), containing a 0.2-micron inline polyethersulfone (PES) filter¹²¹. SYLVANT does not contain preservatives; therefore do not store any unused portion of the infusion solution for reuse.
4. No physical biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of SYLVANT with other agents. Do not infuse SYLVANT concomitantly in the same intravenous line with other agents.
5. Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

ANNOTATIONS

- 1 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 6, EDMS-ERI-51033892, version 2.0
- 2 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.1 EDMS-ERI-15334720 version 2.0
- 3 MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.1 EDMS-ERI-37196457 version 2.0
- 4 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 1.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 5 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 1.4.1 and Section 1.4.3, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 6 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.9.2, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 7 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 3.6.5.2, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 8 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.6.1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 9 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 3.2.1.2, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 10 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.2.1, Appendix 1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 11 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Appendix 1, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 12 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.6.1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 13 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 14 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.2, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 15 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.7, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 16 MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.6, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 17 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 5.2.4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 18 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.2.1, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 19 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 6, EDMS-ERI- 58763101 version 4.0
- 20 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.2.1 exclusion criteria, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 21 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 3.2 and Section 3.5, EDMS-ERI-51034371 version 1.0
- 22 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.9.1.2, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 23 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Appendix 1, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 24 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Appendix 1, EDMS-ERI-21205630 version 3.0
- 25 MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 5.2.4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- 26 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section, 2.1.9.2.2, EDMS-ERI-58763101 version 4.0
- 27 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section, 2.1.9.2.1, EDMS-ERI-58763101 version 4.0

-
- 28 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.3.2, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 29 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 30 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 31 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 32 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 33 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 34 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 9 EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 35 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.4, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 36 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 9, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 37 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.3, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- 38 MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.1.1 and Section 6.1.2,
EDMS-ERI-51034371 version 1.0
- 39 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.2, EDMS-ERI- 58763101
version 4.0
- 40 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.1.1.1, EDMS-ERI- 58763101
version 4.0
- 41 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 42 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 1.2.1.1, Table 4, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 43 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.1.1, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 44 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.3.1.2, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 45 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.4.4, Table 29, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 46 MODULE 2.7.4 – Summary of Clinical Safety, Section 2.1.9.2.3, Table 43, EDMS-ERI-
58763101 version 4.0
- 47 MODULE 2.7.4-Summary of Clinical Safety, Section 5.5, EDMS-ERI-58763101,
version 4.0
- 48 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 49 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 50 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 51 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 3.2.3.1, EDMS-ERI-
51033892, version 2.0

-
- 52 MODULE 2.6.2 – Pharmacology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51033892,
version 2.0
- 53 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.6, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 54 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 2.2.2.2, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 55 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 1.7, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 56 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.1.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 57 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.1.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 58 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 3, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 59 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 3, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 60 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.2.6, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 61 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 4.2.3.4,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 62 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 4, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 63 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.5, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 64 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Table 11, EDMS-ERI-
52914130 version 2.0
- 65 MODULE 5.3.5.1 – 1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.1,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 66 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 67 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1.1,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 68 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.3,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 69 MODULE 5.3.5.1– Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.2.1, EDMS-
ERI-52914130 version 1.0
- 70 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 71 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.9,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 72 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.9,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 73 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 3.9.7.11.4,
EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 74 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.4, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 75 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.4, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0

-
- 76 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.3.8, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 77 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.2, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 78 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.3, EDMS-
ERI-52914130 version 2.0
- 79 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001, Section 6.4.3 Table
33, EDMS-ERI-52914130 version 2.0
- 80 MODULE 5.3.5.1 – Clinical Study Report, CNTO328MCD2001 CD-Pub_7621,
Attachment 3.28, EDMS-ERI-57908803 version 2.0
- 81 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.3, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 82 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.2, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 83 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.1, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 84 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.3, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 85 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 4.2.4, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 86 MODULE 5.3.5.2 – Clinical Study Report, C0328T03, Section 6.2, EDMS-ERI-
21205630 version 3.0
- 87 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 88 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 89 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.3, EDMS-ERI- 52657467
version 2.0
- 90 MODULE 2.7.3 – Summary of Clinical Efficacy, Section 3.4.2, EDMS-ERI-52657467
version 2.0
- 91 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 92 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 93 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 94 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Summary of Clinical
Pharmacology Findings, EDMS-ERI-51313826, version 1.0
- 95 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 4.1, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 96 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 4.1, EDMS-ERI-
51313826, version 1.0
- 97 MODULE 2.7.2- Summary of Clinical Pharmacology Studies, of Clinical Pharmacology
Findings EDMS-ERI-51313826 version 1.0
- 98 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.1, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- 99 MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.5, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0

-
- ¹⁰⁰ MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.9, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- ¹⁰¹ MODULE 2.5 - Clinical Overview, Section 4.2.2, EDMS-ERI-53779992 version 2.0
- ¹⁰² MODULE 2.7.2-Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.2., EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- ¹⁰³ MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.7, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- ¹⁰⁴ MODULE 5.3.3.5, Population Pharmacokinetic Report, Table 4, EDMS-ERI-75035446
version 1.0
- ¹⁰⁵ MODULE 2.7.2 - Summary of Clinical Pharmacology Studies, Section 3.3.4.6, EDMS-
ERI-51313826, version 1.0
- ¹⁰⁶ MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- ¹⁰⁷ MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.3, EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- ¹⁰⁸ MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- ¹⁰⁹ MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.1.1 and Section 6.1.2,
EDMS-ERI-51034371 version 1.0
- ¹¹⁰ MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- ¹¹¹ MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- ¹¹² MODULE 2.6.6 – Toxicology Written Summary, Section 6.2.1, EDMS-ERI-51034371
version 1.0
- ¹¹³ MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.2 EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- ¹¹⁴ MODULE 2.4 - Nonclinical Overview, Section 4.2 EDMS-ERI-67362272 version 1.0
- ¹¹⁵ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.7, Section 1, EDMS-ERI-15335074 version 1.0
- ¹¹⁶ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.7, Section 1, EDMS-ERI-37219666 version 1.0
- ¹¹⁷ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- ¹¹⁸ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- ¹¹⁹ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 2, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- ¹²⁰ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0
- ¹²¹ MODULE 3 - Quality (CMC) 3.2.P.2.6 Section 1.0, EDMS-ERI-15334795 version 2.0

ข้อมูลยาสำหรับผู้ป่วยภาษาไทย

ผงยาซิลแวนท์™ ขนาด 100 มิลลิกรัมและ 400 มิลลิกรัม สำหรับเตรียมสารเข้มข้นเพื่อผสมใน
สารละลายในการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ
ตัวยาสัญญาที่ออกฤทธิ์ คือ ซิลทักซิแมบ

อ่านเอกสารข้อมูลยาสำหรับผู้ป่วยอย่างระมัดระวังก่อนที่ท่านจะเริ่มใช้ยานี้เพราะมีข้อมูลสำคัญ
สำหรับท่าน

- เก็บเอกสารข้อมูลยานี้ไว้ ท่านอาจจำเป็นต้องอ่านอีกครั้ง
- ถ้าท่านมีข้อสงสัยให้ถามแพทย์ของท่าน หรือบุคลากรทางการแพทย์
- ยานี้ถูกส่งจ่ายให้ท่านเท่านั้น ห้ามให้ยาซิลแวนท์แก่ผู้อื่นแม้ว่าเขาหรือเธอจะมีความผิดปกติชนิดเดียวกับที่ท่านเป็นและกำลังรักษาอยู่
- ถ้าท่านเกิดอาการข้างเคียงใดๆก็ตาม โปรดปรึกษาแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ของท่าน ทั้งนี้รวมถึงอาการข้างเคียงอื่นๆที่อาจจะเกิดขึ้นแต่ไม่ได้ระบุอยู่ในเอกสารข้อมูลยานี้

ข้อมูลอะไรที่อยู่ในเอกสารข้อมูลยานี้

1. ซิลแวนท์คือยาอะไร และใช้รักษาโรคอะไร
2. ซิลแวนท์ออกฤทธิ์อย่างไร
3. ห้ามใช้ซิลแวนท์เมื่อใด
4. ให้ซิลแวนท์อย่างไร
5. อาการข้างเคียงที่อาจพบ
6. เก็บซิลแวนท์อย่างไร
7. ซิลแวนท์ประกอบด้วยอะไร

ซิลแวนท์

เป็นผงยาสำหรับเตรียมสารเข้มข้นเพื่อผสมในสารละลายในการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ

เป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งในการใช้ยาซิลแวนท์อย่างถูกต้อง ดังนั้นสิ่งที่ท่านต้องปฏิบัติคืออ่านเอกสารข้อมูล
ยาสำหรับผู้ป่วยฉบับเต็มอย่างระมัดระวัง

เก็บยาซิลแวนท์ให้พ้นมือเด็ก

ซิลแวนท์คือยาอะไร และใช้รักษาโรคอะไร

ซิลแวนท์ใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคมัลติเซ็นทริกแคสเซลแมน (multicentric Castleman's disease
หรือ MCD) ซึ่งตรวจไม่พบเชื้อเอชไอวี และเชื้อเริมสายพันธุ์ 8

Name: ซิลแวนท์™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

โรคมัลติเซินทริกแคสซึลแมนทำให้เกิดการเจริญเติบโตของเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็งในต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย โรคนี้อาจทำให้ท่านมีอาการอ่อนล้า เหนื่อยออกเวลากลางคืน และสูญเสียความอยากอาหาร

ซิลแว้นท์ออกฤทธิ์อย่างไร

ซิลแว้นท์ยับยั้งการทำงานของโปรตีนจำเพาะที่เรียกว่า “อินเตอร์ลิวคิน-6” ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ การยับยั้งโปรตีนตัวนี้ทำให้มีการลดขนาดของต่อมน้ำเหลืองที่เป็นโรค และช่วยลดอาการของโรค เช่นอาการอ่อนล้า ดังนั้นจะช่วยให้ท่านสามารถปฏิบัติงานประจำวันได้ตามปกติ

ห้ามใช้ซิลแว้นท์เมื่อใด

ห้ามใช้ยาซิลแว้นท์ถ้าท่านมีอาการแพ้ยาอย่างรุนแรงต่อซิลทักซิแมบหรือต่อส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์ยาที่ระบุไว้ในหัวข้อ “ซิลแว้นท์ประกอบด้วยอะไร” เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ยาที่เหมือนกับซิลแว้นท์อาจมีปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้นได้

ข้อควรระวังพิเศษเมื่อใช้ยาซิลแว้นท์

ปรึกษาแพทย์ เกสัชกร หรือพยาบาลของท่านก่อนที่ท่านจะเริ่มรับการรักษาด้วยซิลแว้นท์ ถ้า

- ท่านมีการติดเชื้ออยู่ในขณะนั้น
- ท่านมีกำหนดที่จะได้รับการฉีดวัคซีน หรืออาจต้องฉีดวัคซีนในอนาคตอันใกล้ ทั้งนี้เพราะวัคซีนบางตัวไม่ควรให้พร้อมกับซิลแว้นท์
- ท่านมีระดับไขมันในเลือดสูง ทั้งนี้เพราะซิลแว้นท์อาจไปเพิ่มระดับไขมันเหล่านี้ แพทย์ของท่านอาจสั่งจ่ายยาเพื่อแก้ไขภาวะนี้
- ท่านมีความเสี่ยงที่จะเกิดการทะเลาะ หรือการฉีกขาดของกระเพาะอาหารและลำไส้ (ทางเดินอาหารลำไส้ทะลุ) เช่น มีแผลในลำไส้ หรือติ่งในลำไส้เกิดการอักเสบ อาการแสดงของภาวะเหล่านี้รวมถึงอาการปวดท้องเรื้อรัง อาการไม่สบาย (คลื่นไส้) การขับถ่ายเปลี่ยนแปลงไป และมีไข้
- ท่านมีโรคไต
- ท่านมีปัญหาใหม่ทางด้านสุขภาพ หรือปัญหาใดๆที่มีอยู่เลเวลลง

ถ้าท่านมีปัญหาใดๆ ข้างต้น (หรือท่านไม่แน่ใจ) โปรดปรึกษาแพทย์ เกสัชกร หรือพยาบาลของท่านก่อนที่ท่านจะเริ่มรับการรักษาด้วยซิลแว้นท์

ปฏิกิริยาภูมิแพ้

แจ้งให้แพทย์ของท่านทราบโดยทันทีถ้าท่านมีปฏิกิริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรงระหว่าง หรือหลังจากการให้ยาเข้าเส้นเลือดดำ อาการแสดงที่เกิดรวมถึงอาการหายใจลำบาก แน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีดในปอด อาการเวียนศีรษะ หรืออาการหน้ามืดอย่างรุนแรง หรือริมฝีปากบวม หรือผิวหนังมีผื่นขึ้น

Name: ซิลแว้นท์™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

การติดเชื้อ

ท่านอาจมีโอกาสนำเชื้อขึ้นต่อการติดเชื้อในขณะที่กำลังรักษาด้วยยาซิลแวนท์ การติดเชื้อเหล่านี้อาจเป็นการติดเชื้อที่ร้ายแรง เช่นโรคปอดอักเสบ หรือเลือดเป็นพิษ (อาจถูกเรียกว่า “การติดเชื้อในกระแสเลือด”)

แจ้งให้แพทย์ของท่านทราบโดยทันทีถ้าท่านมีอาการแสดงใด ๆ ของการติดเชื้อระหว่างการรักษาด้วยยาซิลแวนท์

อาการแสดงที่เกิดรวมถึง

- อาการไอ
- อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่
- ความรู้สึกไม่สบาย
- ผื่นแดง ร้อน
- มีไข้

แพทย์ของท่านอาจหยุดให้ยาซิลแวนท์แก่ท่านโดยทันที

การใช้ยาอื่นร่วมกับซิลแวนท์

- การใช้ยาซิลแวนท์ร่วมกับยาอื่นที่จำเพาะเจาะจงบางตัวอาจก่อให้เกิดผลการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้นหรือลดลง ดังนั้นท่านต้องแจ้งให้แพทย์ของท่านรับรู้ทุกอย่างว่าท่านกำลังใช้ยาที่จ่ายตามใบสั่งแพทย์และยาที่ซื้อมาใช้เอง วิตามิน และสมุนไพรอาหารเสริม เพื่อให้แพทย์ของท่านสามารถให้คำแนะนำแก่ท่านว่าควรใช้ยาดังกล่าวต่อไป หรือควรลดขนาดยาลง
- จำเป็นอย่างยิ่งที่ท่านต้องบอกแพทย์หรือเภสัชกรของท่านว่า ท่านกำลังใช้ยาดังต่อไปนี้
 - ทีโอฟิลลีน (theophylline) ซึ่งใช้รักษาโรคหืด
 - วาร์ฟาริน (ยาลดความข้นของเลือด) ซึ่งทำให้เลือดของท่านไม่มีการแข็งตัวเป็นก้อน
 - ไซโคลสปอริน (cyclosporin) ซึ่งใช้ระหว่างและหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ
 - ยาเม็ดคุมกำเนิดซึ่งใช้ป้องกันการตั้งครรภ์ถ้าท่านไม่แน่ใจว่ายาที่ท่านใช้ตรงกับกลุ่มยาข้างต้น ให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรของท่านก่อนที่ท่านจะได้รับยาซิลแวนท์

กลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

- ถ้าท่านกำลังตั้งครรภ์ หรืออยู่ในระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง คิดว่าตนเองอาจตั้งครรภ์ หรือวางแผนที่จะมีบุตร ให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรของท่านเพื่อขอคำแนะนำก่อนที่ท่านจะได้รับยา ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าซิลแวนท์อาจมีผลกระทบต่อทารกในครรภ์ หรือสตรีที่อยู่ระหว่างการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง ท่านต้องไม่ตั้งครรภ์ในช่วงระหว่างการรักษาด้วยซิลแวนท์ และ

Name: ซิลแวนท์™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

ต่อไปอีก 3 เดือนหลังจบการรักษา ท่านต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในช่วงเวลาดังกล่าว

- ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าซิลแว้นท์ถูกขับออกมาทางน้ำนมแม่หรือไม่ ท่านและแพทย์ของท่านควรตัดสินใจว่าจะใช้ยา หรือเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง ท่านไม่ควรทำทั้งสองอย่าง

การขับขี้นานยนต์และการใช้เครื่องจักร

ซิลแว้นท์ที่ไม่น่าจะมีผลต่อสมรรถภาพของท่านในการขับขี้นานยนต์หรือการใช้เครื่องมือหรือเครื่องจักร

ให้ซิลแว้นท์อย่างไร

ขนาดยาที่ใช้ประจำ

การเตรียมยาและการให้ยาซิลแว้นท์แก่ท่านจะดำเนินการโดยบุคลากรทางการแพทย์ ซิลแว้นท์จะถูกเตรียมเป็นสารละลายเพื่อหยดเข้าเส้นเลือดดำ ซึ่งหมายความว่าสารละลายยาจะถูกให้ผ่านเข็มซึ่งเจาะเข้าเส้นเลือดดำที่แขน การหยดยาเข้าเส้นเลือดดำจะใช้เวลาประมาณ 1 ชั่วโมง ให้ยาซิลแว้นท์ทุกๆ 3 สัปดาห์ ระหว่างการหยดยาซิลแว้นท์เข้าเส้นเลือดดำจะมีการเฝ้าสังเกตอาการข้างเคียงต่างๆ

ควรทำอย่างไรถ้าท่านได้รับยามากกว่าที่ควรจะได้

เนื่องจากยานี้ถูกให้แก่ท่านโดยแพทย์หรือพยาบาลของท่าน ดังนั้นมีโอกาสน้อยมากที่ท่านจะได้รับยาเกินขนาด ถ้าท่านคิดว่าท่านได้ยาซิลแว้นท์มากเกินไป ให้แจ้งแพทย์หรือพยาบาลของท่านโดยทันที ยังไม่มีรายงานอาการข้างเคียงจากการได้ยาซิลแว้นท์เกินขนาด

ควรทำอย่างไรถ้าท่านได้ขาดยา

ถ้าท่านลืม หรือผัดผ่อนในการรับยาซิลแว้นท์ ให้รีบทำการนัดหมายสำหรับครั้งต่อไปโดยเร็วที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

อาการข้างเคียงที่อาจพบ

รีบแจ้งแพทย์ของท่านโดยทันทีถ้าท่านสังเกตพบอาการแสดงใด ๆ ของ ปฏิกริยาการแพ้ (ภูมิคุ้มกันไวเกิน) อย่างรุนแรง เช่น หายใจลำบาก แน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีดในปอด มีอาการเวียนศีรษะหรืออาการหน้ามืดอย่างรุนแรง หรือริมฝีปากบวม หรือผิวหนังมีผื่นขึ้น เช่นเดียวกับยาในกลุ่มอื่นที่คล้ายกับซิลแว้นท์ อาจพบปฏิกริยาภูมิแพ้เกิดขึ้นได้

เขาหรือเธออาจจำเป็นต้องหยุดการรักษา

อาการข้างเคียงของซิลแว้นท์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ การติดเชื้อของทางเดินหายใจ อาการคัน และผื่น

อาการข้างเคียงอื่นๆ ของซิลแว้นท์ คือ เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำลง เกร็ดเลือดต่ำลง ไชมันในเลือดสูงขึ้น ผลการทดสอบการทำงานของไตผิดปกติ ขาบวม ลำคอและหน้าบวม ความดันโลหิตสูง เป็น

Name: ซิลแว้นท์™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

หวัดบ่อย ปวดท้องหรือไม่สบายท้อง และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ถ้าท่านมีอาการใดๆเหล่านี้รีบปรึกษาแพทย์ของท่านโดยไม่รีรอ

เก็บซิลแว้นท์อย่างไร

ต้องเก็บซิลแว้นท์ในตู้เย็น (อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส) ต้องเก็บยาให้พ้นสายตาและการหยิบถึงของเด็ก

ไม่ควรใช้ซิลแว้นท์หลังจากวันหมดอายุซึ่งพิมพ์ไว้บนสลากยาและหีบห่อบรรจุยา แม้ว่าจะได้เก็บยาไว้เป็นอย่างดี

ซิลแว้นท์ประกอบด้วยอะไร

ตัวยาสำคัญที่ออกฤทธิ์ในซิลแว้นท์คือซิลทักซิแมบ ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี (เป็นโปรตีนที่จดจำและไปจับกับโปรตีนอื่น) ซิลทักซิแมบถูกสร้างจากโปรตีนของหนูและมนุษย์

สารประกอบอื่นๆในซิลแว้นท์ได้แก่ L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80 และน้ำตาลซูโครส

ซิลแว้นท์มีจำหน่ายในรูปแบบขวดยาเล็กซึ่งถูกบรรจุผงยาสำหรับเตรียมสารเข้มข้นเพื่อผสมในสารละลายในการหยดยาเข้าเส้นเลือดดำ ขวดยาแต่ละขวดบรรจุซิลทักซิแมบขนาด 100 หรือ 400 มิลลิกรัม

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยภาษาอังกฤษ

SYLVANT™ 100 mg and 400 mg powder for concentrate for solution for infusion **Active substance: siltuximab**

Read all of this package insert carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this package insert. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or health care professional.
- This medicine has been prescribed for you only. Never give SYLVANT to another person, even if he or she has the same disorder for which you are being treated.
- If you get any side effects, talk to your doctor or health care professional. This includes any possible side effects not listed in this package insert.

What information is in this package insert

1. What SYLVANT is and what it is used for
2. How SYLVANT works
3. When not to use SYLVANT
4. How SYLVANT is given
5. Possible side effects
6. How to store SYLVANT
7. What SYLVANT contains

SYLVANT

Powder for concentrate for solution for infusion

It is important to use SYLVANT correctly. That is, you should always carefully read the full patient information leaflet.

Keep SYLVANT out of the reach of children.

What is SYLVANT and what is it used for?

SYLVANT is used to treat multicentric Castleman's disease (MCD) in patients who do not have human immunodeficiency virus (HIV) and human herpesvirus-8 (HHV-8) infection.

Multicentric Castleman's disease causes non-cancerous growths (tumors) to develop in the lymph nodes in the body. This disease may also make you feel tired, sweat at night, have a tingling feeling, and a loss of appetite.

How SYLVANT works?

SYLVANT blocks the action of a specific protein called "interleukin-6", which can cause inflammation. Blocking this protein helps to reduce the size of your affected lymph nodes and

Name: SYLVANT™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

reduces symptoms such as feeling tired, this should help you to carry out your normal daily tasks.

When not to take SYLVANT

Do not take SYLVANT if you are severely allergic (hypersensitive) to siltuximab or any other ingredient of this medicine listed in “What SYLVANT contains”. As with other medications similar to SYLVANT, allergic reactions may occur.

Special precautions to take when using SYLVANT

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you are given SYLVANT if:

- you have an infection at the moment.
- you are due to have a vaccine or may need to have one in the near future – this is because some vaccines should not be given with SYLVANT.
- you have high levels of fats in your blood (hyperlipidemia) – this is because SYLVANT may increase these levels. Your doctor may prescribe medicines to correct this.
- you had a risk of getting a hole or tear in the stomach or gut (gastrointestinal perforation) such as intestinal ulcers or diverticulitis. Signs of this include stomach pain getting worse, feeling sick (nausea), change in bowel habits and fever.
- you have kidney disease.
- you get any new health problems or any of them get worse.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist, or nurse before you are given SYLVANT.

Allergic reactions

Tell your doctor immediately if you have a severe allergic reaction during or after the infusion. Signs include: difficulty breathing, chest tightness, wheezing, severe dizziness or light-headedness, swelling of the lips or skin rash.

Infections

You may be more likely to get infections while you are being treated with SYLVANT. These infections may be serious, such as pneumonia or blood poisoning (also called “sepsis”).

Tell your doctor immediately, if you get any signs of infection during treatment with SYLVANT.

Signs include:

- cough
- flu-like symptoms
- feeling unwell
- red or hot skin
- fever

Your doctor may stop giving you SYLVANT right away.

Name: SYLVANT™

Version Number: 003

Date: 05-May-2014

Approved on 13 December 2017 (Initial registration)

Taking other medicines with SYLVANT

- Taking SYLVANT with certain other medicines may result in greater or lesser effects or even side effects from these medicines. Tell your doctor about everything you are taking including prescription and non-prescription medicines vitamins and herbal supplements so that your doctor can tell you whether you can continue the medicines you are taking or reduce the dose.
- In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following medicines:
 - theophylline, used to treat asthma
 - warfarin (a blood thinner), used to stop your blood from clotting
 - cyclosporin, used during and after organ transplants
 - oral contraceptives to prevent pregnancy

If you are not sure if any of the above apply to you, talk to your doctor or pharmacist before you are given SYLVANT.

Special Populations

Use in pregnancy and breast-feeding

- If you are pregnant or breast-feeding, think that you might be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before you are given this medicine. It is not known if SYLVANT may affect the baby of a pregnant or breast-feeding woman. You must not become pregnant while you are being treated with SYLVANT and for 3 months after your treatment has finished. You should use effective methods of contraception during this time.
- It is not known if SYLVANT passes into breast milk. You and your doctor should decide if you will take SYLVANT or breast-feed. You should not do both.

Driving and using machinery

SYLVANT is not likely to affect you being able to drive or use any tools or machines.

How SYLVANT is given

Usual dosing

SYLVANT will be prepared and given to you by a healthcare professional. SYLVANT is administered as an intravenous infusion, which means that the medicine will be administered to you through a needle placed in a vein in your arm. The infusion will be given to you over a period of about 1 hour. SYLVANT will be given every 3 weeks. During the infusion with SYLVANT, you will be monitored for side effects.

What to do if you are given more than you should

As this medicine will be given to you by your doctor or nurse, it is unlikely that you will be given too much. If you think you have been given too much SYLVANT, tell your doctor or nurse straight away. There are no known side effects of having too much SYLVANT.

What to do if you miss a dose

If you forget or miss your appointment to be given SYLVANT, make another appointment as soon as possible.

Possible side effects

Tell your doctor immediately if you notice signs of severe allergic (hypersensitivity) reaction like difficulty breathing, chest tightness, wheezing, severe dizziness or lightheadedness, swelling of the lips, or skin rash. As with other medications similar to SYLVANT, allergic reactions may occur.

He or she may need to stop your treatment.

The most common side effects of SYLVANT are respiratory infections, itching, and rash. Other side effects from SYLVANT are a drop in number of white blood cells, low blood platelet count, high fat levels in your blood, abnormal kidney function test, swelling in the arms, legs, neck or face, high blood pressure, common cold, stomach pain or discomfort, and weight gain. If these or any other effects occur, talk to your doctor without delay.

How to store SYLVANT

SYLVANT must be stored in the refrigerator (2°C-8°C). It must be kept out of the reach and sight of children.

SYLVANT should not be used after the expiration date stated on the label and carton even if it is stored properly.

What SYLVANT contains

The active ingredient in SYLVANT, siltuximab, is a monoclonal antibody (proteins that recognize and bind to other proteins). Siltuximab is made from mouse and human proteins.

The other ingredients in SYLVANT are L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate-80, and sucrose.

SYLVANT is supplied in a vial as a powder for concentrate for solution for infusion. Each vial contains either 100 mg or 400 mg of siltuximab.