

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename vienkartiname flakone yra 100 mg siltuksimabo (*siltuximabum*) miltelių infuzinio tirpalo koncentratui. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.

SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Kiekviename vienkartiname flakone yra 400 mg siltuksimabo (*siltuximabum*) miltelių infuzinio tirpalo koncentratui. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.

Siltuksimabas yra chimerinis (žmogaus-pelės) imunoglobulino G1κ (IgG1κ) monokloninis antikūnas. Jis pagamintas naudojant kininio žiurkėno patelių kiaušidžių (angl., *Chinese hamster ovary [CHO]*) ląstelių liniją rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Preparatas yra šaldant išdžiovinti balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SYLVANT skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra daugiacentrė Kastelmano liga (DKL) ir kuriems nenustatytas žmogaus imunodeficit virusas (ŽIV) bei žmogaus herpes virusas (HHV-8).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą turi suleisti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas esant tinkamai medicininei priežiūrai.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 11 mg/kg siltuksimabo infuzuojama į veną per 1 valandą, vartojama kas 3 savaites, kol gydymas sėkmingas.

Gydymo kriterijai

Laboratoriniai kraujo tyrimai turi būti atliekami prieš kiekvienos SYLVANT dozės vartojimą pirmus 12 gydymo mėnesių, vėliau – kas trečią gydymo ciklą. Jei 1 lentelėje pateikti kriterijai neatitinka, prieš skiriant infuziją gydytojas turi apsvarstyti gydymo atidėjimą. Dozės mažinti nerekomenduojama.

1 lentelė: Gydymo kriterijai

Laboratorinio tyrimo parametras	Reikalavimai prieš pirmą SYLVANT skyrimą	Gydymo atnaujinimo kriterijai
Absolūtus neutrofilų skaičius	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobinas ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT gali padidinti hemoglobino kiekį pacientams, sergantiems DKL.

Gydymas SYLVANT turi būti sustabdytas, jei pacientui yra sunki infekcija ar pasireiškė kitoks sunkus nehematologinis toksiskumas, ir pasveikus gali būti atnaujintas skiriant tokią pat dozę.

Tolimesnis gydymas SYLVANT turi būti nutrauktas, jei pacientui pasireiškia sunki su infuzija susijusi reakcija, anafilaksija, sunki alerginė reakcija ar citokinų išsiskyrimo sindromas, susijęs su infuzija. Turėtų būti apsvarstytas vaistinio preparato vartojimo nutraukimas, jei dėl per pirmas 48 savaites pasireiškusio su gydymu susijusio toksiskumo buvo atidėtas daugiau nei dviejų dozių vartojimas.

Ypatingos populiacijos*Senyviems pacientams*

Klinikinių tyrimų metu jokių su amžiumi susijusių farmakokinetikos bei saugumo duomenų skirtumų nepastebėta. Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija

Jokių oficialių tyrimų, skirtų ištirti siltuksimabo PK pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Siltuksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 17 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Siltuksimabas turi būti vartojamas intraveninės infuzijos būdu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Sunkus padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**Atsekamumas**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

Kartu pasireiškiančios aktyvios sunkios infekcijos

Infekcijas, įskaitant lokalizuotas infekcijas, reikia gydyti prieš paskiriant SYLVANT. Klinikinių tyrimų metu buvo stebėtos sunkios infekcijos, įskaitant pneumoniją ir sepsį (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu hiperglobulinemija buvo pastebėta nuo 4 iki 11,3 % pacientų.

Bendrosios IgG, IgA arba IgM koncentracijos sumažėjimas žemiau normalios buvo stebėtas nuo 4 iki 11 % pacientų, dalyvavusių DKL tyrime (1-asis tyrimas).

Iš visų SYLVANT klinikinių tyrimų buvo pašalinti pacientai, užsikrėtę kliniškai reikšmingomis infekcijomis, įskaitant tuos, kuriems buvo aptiktas hepatito B paviršinis antigenas. Buvo pranešta apie

du hepatito B reaktyvacijos atvejus vartojant SYLVANT kartu su didele deksametazono doze ir borteomibu, melfalanu bei prednizonu daugybine mieloma sergantiems pacientams.

SYLVANT gali maskuoti ūminio uždegimo požymius ir simptomus, įskaitant karščiavimo ir ūminės fazės reagentų, pvz., C reaktyvaus baltymo (CRB), slopinimą. Todėl vaistą skiriantys gydytojai turi atidžiai stebėti gydomus pacientus, siekiant nustatyti sunkias infekcijas.

Skiepai

Gyvos susilpnintos vakcinės neturėtų būti vartojamos kartu arba 4 savaites prieš pradedant gydyti SYLVANT, nes klinikinis saugumas nenustatytas.

Lipidų parametrai

Pacientams, gydytiems SYLVANT, buvo stebėtas trigliceridų ir cholesterolio (lipidų parametrai) kiekio padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti gydomi vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis hiperlipidemijos gydymo gairėmis.

Su infuzija susijusios reakcijos ir padidėjęs jautrumas

SYLVANT infuzijos į veną metu pasireiškusios lengvos ar vidutinio sunkumo infuzijos reakcijos gali palengvėti, sulėtinus infuzijos greitį ar ją nutraukus. Reakcijai išnykus, infuziją galima atnaujinti mažesniu greičiu skiriant gydymui antihistamininių preparatų, paracetamolio ir kortikosteroidų. Pacientams, kurie netoleruoja infuzijos taikant šias priemones, SYLVANT vartojimą reikia nutraukti. Gydymą reikia nutraukti pacientams, kuriems infuzijos metu arba po infuzijos pasireiškia sunkios su infuzija susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., anafilaksija). Priemonės, kurių reikia imtis pasireiškus sunkioms su infuzija susijusioms reakcijoms, priklauso nuo reakcijos požymių ir simptomų. Reikia, kad būtų tinkamas personalas ir prieinami vaistiniai preparatai anafilaksijai gydyti, jeigu ji pasireikštų (žr. 4.8 skyrių).

Piktybiniai navikai

Imunomoduliuojantys vaistiniai preparatai gali padidinti piktybinių navikų susidarymo riziką. Remiantis ribota siltuksimabo vartojimo patirtimi, turimi duomenys nerodo jokios padidėjusios piktybinių navikų atsiradimo rizikos.

Virškinimo trakto perforacija

Apie virškinimo trakto (VT) perforaciją buvo pranešta klinikiniuose tyrimuose su siltuksimabu, nors ir ne DKL tyrimų metu. Vartokite atsargiai pacientams, kuriems yra padidėjusi VT perforacijos rizika. Skubiai įvertinkite pacientus su pasireiškusiais simptomais, kurie gali būti susiję su ar versti galvoti apie virškinimo trakto perforaciją.

Sutrikusi kepenų funkcija

Po gydymo SYLVANT klinikinių tyrimų metu, buvo pranešimų apie laikiną ar su pertraukom pasireiškusį lengvą ar vidutinio sunkumo kepenų transaminazių aktyvumo ar kitų kepenų funkcijos rodiklių, tokių kaip bilirubino kiekio, padidėjimą. SYLVANT gydytus pacientus, kuriems jau anksčiau kepenų funkcija buvo sutrikusi, taip pat kaip ir pacientus, kuriems yra padidėjęs transaminazių aktyvumas ar bilirubino kiekis, reikia stebėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis žinoma, kad interleukinas-6 (IL-6) slopina citochromo P450 (CYP450) aktyvumą. Siltuksimabui prisijungus prie biologiškai aktyvaus IL-6, gali suintensyvėti CYP450 substratų metabolizmas, nes normalizuojasi CYP450 fermentų aktyvumas. Todėl skiriant siltuksimabą vartoti kartu su CYP450 substratais, kurių terapinis indeksas yra mažas, dėl su CYP450 susijusio metabolizmo pokyčių gali keistis gydymasis ir toksinis šių vaistinių preparatų poveikis. Pradėjus arba nutraukus siltuksimabo vartojimą pacientams, kartu gydomiems vaistiniais preparatais, kurie yra CYP450 substratai ir turi mažą terapinį indeksą, rekomenduojama stebėti vaistinių preparatų (pvz., varfarino) poveikį arba matuoti vaistinių preparatų (pvz., ciklosporino ar

teofilino) koncentraciją. Prireikus, reikia keisti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozę. Siltuksimabo poveikis CYP450 fermentų aktyvumui gali išsilaikyti keletą savaičių po gydymo pabaigos. Be to, vaistinių preparatų skiriančios gydytojos turi būti atsargūs, skirdami siltuksimabą vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių veiksmingumo sumažėjimas gali būti nepageidaujamas (pvz., geriamųjų kontraceptikų).

Vaikų populiacija

Šiai populiacijai sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir iki 3 mėnesių po gydymo (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie siltuksimabo vartojimą nėštumo metu nėra. Siltuksimabo tyrimai su gyvūnais neparodė jokio neigiamo poveikio nėštumo eigai arba embriono vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Siltuksimabo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos.

Siltuksimabas turi būti skirtas nėščiai moteriai tik tuo atveju, jeigu nauda neabejotinai bus didesnė už galimą pavojų.

Siltuksimabas, kaip ir kiti imunoglobulino G antikūnai, prasiskverbia per placentą, kaip buvo stebėta tyrimų su beždžionėmis metu. Todėl motinų, kurios buvo gydytos siltuksimabu, kūdikiams gali būti didesnė infekcijos rizika, ir tokius kūdikius skiepijant gyvomis vakcinomis patariama imtis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar siltuksimabas išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti nutraukti žindymą arba nutraukti / nepradėti gydymo siltuksimabu.

Vaisingumas

Siltuksimabo poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Turimi ikiklinikiniai duomenys poveikio vaisingumui gydymo siltuksimabu metu nerodo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Siltuksimabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Kastelmano ligos (KL) klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (> 20 % siltuksimabu gydytų pacientų) buvo infekcijos (įskaitant viršutinių kvėpavimo takų infekcijas), niežulys, išbėrimas, artralgija ir viduriavimas. Rimčiausia nepageidaujama reakcija, susijusi su siltuksimabo vartojimu, buvo anafilaksinė reakcija.

Visų pacientų, kuriems buvo taikyta siltuksimabo monoterapija (n = 370), duomenys sudaro bendrąją saugumo duomenų bazę.

2 lentelėje pateikti 87 pacientams, kuriems buvo diagnozuota daugiacentrė Kastelmano liga (DKL), gydytiems rekomenduojama 11 mg/kg doze kas 3 savaites, nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažniai (1 tyrimas, 2 tyrimas ir 3 tyrimas) (išsamesnė informacija pateikiama 5.1 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje yra pateiktas nepageidaujamų reakcijų, stebėtų pacientams, kuriems buvo diagnozuota DKL, gydytiems rekomenduojama siltuksimabo 11 mg/kg doze kas 3 savaites, sąrašas.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases naudojant šias dažnio kategorijas: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos siltuksimabu gydomiems pacientams DKL klinikiniuose tyrimuose

Organų sistemų klasės Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Labai dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, nazofaringitas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Neutropenija, trombocitopenija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	Anafilaksinė reakcija
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Hipertrigliceridemija, hiperurikemija
Dažni	Hipercholesterolemija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	Galvos svaigimas, galvos skausmas
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Labai dažni	Burnos ir ryklės skausmas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Labai dažni	Hipertenzija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	Pykinimas, pilvo skausmas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos išopėjimas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	Išbėrimas, pruritas (niežulys), egzema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	Artralgiya, skausmas galūnėje
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Labai dažni	Inkstų pakenkimas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažni	Lokaluota edema
<i>Tyrimai</i>	
Labai dažni	Padidėjęs kūno svoris

^a Visi pacientai, kuriems buvo diagnozuota KL, gydyti rekomenduojama siltuksimabo 11 mg/kg kas 3 savaites doze [įskaitant pacientus, kurie perėjo iš kitos grupės (N = 87)].

Su infuzija susijusios reakcijos ir padidėjęs jautrumas

Klinikinių tyrimų duomenimis 5,1 % (sunki reakcija 0,8 %) pacientų, kuriems buvo taikyta siltuksimabo monoterapija, siltuksimabas buvo susijęs su padidėjusio jautrumo reakcija ar su infuzija susijusia reakcija.

DKL sergančius pacientus ilgai gydant siltuksimabu rekomenduojama 11 mg/kg doze kas 3 savaites, su infuzija susijusios reakcijos ar padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė 6,3 % dažniu (1,3 % buvo sunkios).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pranešimų apie perdozavimą negauta. Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, ar nepasireiškia bet kokie nepageidaujamo poveikio požymiai ar simptomai, ir reikia nedelsiant taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, interleukino inhibitoriai, ATC kodas – L04AC11.

Veikimo mechanizmas

Siltuksimabas yra chimerinis žmogaus ir pelės monokloninis antikūnas, kuris suformuoja didelį afinitetą turintį stabilų kompleksą su tirpiomis biologiškai aktyviomis žmogaus IL-6 formomis. Siltuksimabas neleidžia žmogaus IL-6 prisijungti prie abiejų tipų (tirpiųjų ir su membrana susijusių) IL-6 receptorių (IL-6R), todėl ląstelės paviršiuje negali susiformuoti heksamerinis signalizuojamasis kompleksas su gp130. Interleukinas-6 yra pleiotropinis prouždegiminis citokinas, kurį gamina įvairių rūšių ląstelės, įskaitant T ląsteles ir B ląsteles, limfocitus, monocitus ir fibroblastus, o taip pat piktybines ląsteles. Nustatyta, kad IL-6 dalyvauja įvairiuose normaliuose fiziologiniuose procesuose, pvz., imunoglobulinų sekrecijos sužadinime, ūminės fazės baltymų sintezės kepenyse iniciacijoje, bei kraujodaros kamieninių ląstelių proliferacijos ir diferenciacijos skatinime. Perteklinė IL-6 gamyba lėtinių uždegiminių ir piktybinių ligų atveju buvo susieta su anemija bei organizmo išsekimu, ir buvo iškelta hipotezė, kad tai yra centrinis veiksnys varantis plazmos ląstelių proliferaciją ir sisteminę apraiškas pacientams, sergantiems KL.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų *in vitro* duomenimis, priklausomai nuo dozės siltuksimabas slopino dėl reakcijos į žmogaus IL-6 pasireiškiantį nuo IL-6 priklausomą pelių plazmacitomos ląstelių linijos augimą. Tyrimų su žmogaus hepatomos ląstelių kultūromis duomenimis, siltuksimabas nuo dozės priklausomu būdu slopino IL-6 stimuliuojamą ūminės fazės baltymo serumo amiloido A sintezę. Panašiai tyrimų su žmogaus Burkitt's B-limfomos ląstelių kultūromis duomenimis, siltuksimabas nuo dozės priklausomu būdu slopino dėl reakcijos į IL-6 pasireiškiančią imunoglobulino M baltymo sintezę.

Biožymekliai

Gerai žinoma, kad IL-6 stimuliuoja ūminės fazės C reaktyvaus baltymo (CRB) raišką. Siltuksimabo veikimo mechanizmas yra IL-6 biologinio aktyvumo, kurį galima netiesiogiai išmatuoti pagal CRB slopinimą, neutralizavimas. Pacientų, sergančių DKL, gydymas siltuksimabu lemia greitą ir pastovų CRB koncentracijos serume sumažėjimą. IL-6 koncentracijų serume arba plazmoje matavimų negalima naudoti kaip farmakodinaminio žymeklio gydymo metu, nes neutralizuodamas antikūno ir IL-6 kompleksus, siltuksimabas sąveikauja su šiuo metu taikomais imunologinėmis reakcijomis pagrįstais kiekybinio IL-6 nustatymo metodais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pirmasis (I) tyrimas

Buvo atliktas tarptautinis atsitiktinių imčių (2:1) dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas II fazės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti siltuksimabo (11 mg/kg kas 3 savaites) veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems DKL, palyginti su placebo, kartu taikant geriausią palaikomąją priežiūrą. Gydymas buvo tęsiamas tol, kol tapo neveiksmingas (apibūdinamas ligos progresavimu, nustatytu remiantis simptomų sustiprėjimu, progresavimą rodančiais radiologinio tyrimo duomenimis arba

veiklumo būklės pablogėjimu) arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Iš viso 79 pacientai, kuriems pasireiškė DKL simptomai, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir gydyti. Amžiaus mediana buvo 47 metai (kitimo sritis nuo 20 iki 74) siltuksimabo grupėje ir 48 metai (kitimo sritis nuo 27 iki 78) placebo grupėje. Placebo grupėje buvo daugiau vyriškos lyties pacientų (85 % placebo grupėje, palyginti su 56 % siltuksimabo grupėje). Pradiniai veiklumo būklės pagal jungtinės Rytų onkologų grupės veiklumo būklės skalę (angl., *Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) balai (0/1/2) siltuksimabo grupėje buvo atitinkamai 42 % / 45 % / 13 %, o placebo grupėje – atitinkamai 39 % / 62 % / 0 %. Pradedant tyrimą, 55 % pacientų siltuksimabo grupėje ir 65 % pacientų placebo grupėje pirmiau buvo taikytas DKL gydymas sisteminio poveikio vaistiniaisiais preparatais bei 30 % pacientų siltuksimabo grupėje ir 31 % pacientų placebo grupėje buvo vartoję kortikosteroidų. Histologiniai potipiai abiejose gydymo grupėse buvo panašūs: 33 % atvejų buvo hialino kraujagyslių, 23 % – plasmacitinis ir 44 % – mišrus potipiai.

Svarbiausioji tyrimo vertinamoji baigtis buvo ilgalaikė naviko ir simptominė reakcija, apibūdinama kaip naviko reakcija, įvertinta nepriklausomos peržiūros metu, ir visiškas pasveikimas arba perspektyviu būdu atrinktų DKL simptomų stabilizavimasis, ne trumpesnę kaip 18 savaičių laikotarpį nepasireiškiant gydymo neveiksmingumui.

Pirmame (1) tyrime buvo stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas nepriklausomai peržiūrėtų ilgalaikės naviko ir simptominės reakcijos dažnio duomenų siltuksimabo grupėje, palyginti su placebo grupe (atitinkamai 34 %, palyginti su 0 %; 95 % PI: 11,1, 54,8; $p = 0,0012$). Bendrasis naviko reakcijos dažnis buvo įvertintas pagal modifikuotus *Cheson* kriterijus, remiantis ir nepriklausomos peržiūros ir tyrėjo įvertinimo duomenimis.

Svarbiausi 1 tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė: Pirmojo (1) tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Siltuksimabas + GPG*	Placebas + GPG	P-reikšmė^a
Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis			
Ilgalaikė naviko ir simptominė reakcija (nepriklausomos peržiūros duomenimis)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis			
Ilgalaikė naviko ir simptominė reakcija (tyrėjo peržiūros duomenimis)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Geriausia naviko reakcija (nepriklausomos peržiūros duomenimis)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Geriausia naviko reakcija (tyrėjo įvertinimo duomenimis)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Laikotarpis iki gydymo neveiksmingumo	Nepasiektas	134 dienos	0,0084; RS 0,418
Hemoglobino koncentracijos padidėjimas > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13-ąją savaitę / hemoglobino reakcija įvertinamoje populiacijoje	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Naviko ir simptominės reakcijos trukmė (dienomis) - nepriklausomos peržiūros duomenimis; mediana (mažiausias ir didžiausias dienų skaičius)	340 (55; 676) ^b	D / N ^c	D / N
Ilgalaikė pilna simptominė reakcija ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Ilgalaikės pilnos simptominės reakcijos trukmė (dienomis) mediana (mažiausias ir didžiausias dienų skaičius)	472 (169; 762) ^e	D / N	D / N

- * Geriausias palaikomasis gydymas.
- ^a Koreguota, atsižvelgiant į kortikosteroidų vartojimą atrankos metu.
- ^b Pirminės duomenų analizės metu duomenys apie 19 iš 20 tiriamųjų, kuriems pasireiškė naviko ir simptominė reakcija, duomenys buvo cenzūruoti dėl tebesitęsiančios reakcijos.
- ^c D / N = „duomenys netaikomi“, placebo grupėje nebuvo tiriamųjų, kuriems pasireiškė reakcija, todėl trukmė netaikytina.
- ^d Pilna simptominė reakcija apibūdinama pradedant tyrimą buvusių bendrojo DKL simptomų balo sumažėjimu 100 %, kuris išsilaikė ne trumpiau kaip 18 savaičių iki pasireiškiant gydymo neveiksmingumui.
- ^e Vienuolikos iš 13 tiriamųjų, kuriems pasireiškė pilna simptominė reakcija, duomenys buvo cenzūruoti dėl tebesitęsiančios reakcijos.

Duomenys apie su DKL susijusius požymius ir simptomus buvo renkami perspektyviniu būdu. Bendrasis visų simptomų balas (vadinamas bendruoju su DKL susijusių simptomų balu) yra su DKL susijusių požymių ir simptomų [paprastai su DKL susijusių simptomų (nuovargis, bendrasis negalavimas, sustiprėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas, karščiavimas, kūno masės mažėjimas, anoreksija, naviko skausmas, dusulys ir niežulys), autoimuninių reiškinių, skysčių kaupimosi, neuropatijos ir odos sutrikimų] sunkumo laipsnių pagal Nacionalinio vėžio instituto pateiktus nepageidaujamų reiškinių bendrųjų sąvokų kriterijus (angl., *The National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE]*) suma. Buvo apskaičiuotas su DKL susijusių požymių ir simptomų ir su DKL susijusių simptomų bendrojo balo procentinis pokytis, palyginti su pradiniais duomenimis, kiekvieno ciklo metu. Bendrųjų simptomų reakcija buvo apibūdinta su DKL susijusių simptomų bendrojo balo sumažėjimu 100 %, palyginti su pradiniais duomenimis, išsilaikusių ne trumpiau kaip 18 savaičių iki pasireiškiant gydymo neveiksmingumui. Hemoglobino koncentracijos reakcija apibūdinama pokyčiu 13-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l). Buvo stebimas statistškai reikšmingas hemoglobino koncentracijos reakcijos skirtumas siltuksimabo grupėje, palyginti su placebo grupe (61,3 % palyginti su atitinkamai 0 %, $p=0,0002$).

Pograpių duomenų analizės

Pirminių ir antrinių vertinamųjų baigčių duomenų analizės įvairiuose pogrupiuose, įskaitant pogrupius pagal amžių (< 65 metų ir ≥ 65 metų), rasę (baltaodžiai ir ne baltaodžiai), regioną (Šiaurės Amerikos, Europos, Artimųjų Rytų, Afrikos, Azijos ir Ramiojo vandenyno regionai), kortikosteroidų vartojimą prieš pradedant tyrimą (taip ar ne), pirmiau taikytą gydymą (taip ar ne) ir DKL histologiją (plazmos ar mišri histologija), nuolat rodė, kad gydymasis poveikis yra geresnis siltuksimabo grupėje, išskyrus hialino kraujagyslių pogrupį, kuriame nei vienas pacientas nepasiekė pirminės vertinamosios baigties apibrėžimo. Įvertinus visas pagrindines antrines vertinamąsias baigtis, hialino kraujagyslių pogrupyje siltuksimabu gydytiems pacientams stebėtas geresnis pastovus gydymasis poveikis. Atrinktų pirmojo (1) tyrimo veiksmingumo rezultatų hialino kraujagyslių pogrupyje santrauka pateikta 4 lentelėje.

4 lentelė: Atrinktos pirmojo (1) tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys hialino kraujagyslių pogrupyje

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Siltuksimabas + GPG*	Placebas + GPG	PI ^a 95 %
Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis			
Ilgalaikė naviko ir simptominė reakcija (nepriklausomos peržiūros duomenimis)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(D/N; D/N) ^b
Antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis			
Ilgalaikė naviko ir simptominė reakcija (tyrėjo peržiūros duomenimis)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Geriausia naviko reakcija (nepriklausomos peržiūros duomenimis)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Geriausia naviko reakcija (tyrėjo įvertinimo duomenimis)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Laikotarpis iki gydymo neveiksmingumo	206 dienos	70 dienų	(0,17; 1,13) ^c

Hemoglobino koncentracijos padidėjimas > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13-ąją savaitę / hemoglobino reakcija įvertinamoje populiacijoje	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Ilgalaikė pilna simptominė reakcija ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

* Geriausias palaikomasis gydymas.

^a Proporcijų skirtumas, 95 % pasikliautinis intervalas.

^b D / N = „duomenys netaikomi“, tiriamųjų, kuriems pasireiškė reakcija, nebuvo, todėl 95 % pasikliautinis intervalas netaikomas.

^c Santykinė rizika, 95 % pasikliautinis intervalas.

^d Pilna simptominė reakcija apibūdinama pradedant tyrimą buvusių bendrojo DKL simptomų balo sumažėjimu 100 %, kuris išsilaikė ne trumpiau kaip 18 savaičių iki pasireiškiant gydymo neveiksmingumui.

Antrasis (2) tyrimas

Yra žinomi ne tik 1 tyrimo, bet ir veiksmingumo KL sergantiems pacientams duomenys, gauti vienos grupės I fazės tyrimo (2 tyrimas) metu. Šio tyrimo metu siltuksimabu buvo gydyti 37 pacientai, sergantys KL (iš jų 35 DKL pacientai). Remiantis 16 pacientų, kuriems buvo diagnozuota DKL, gydytų 11 mg/kg doze kas 3 savaites, duomenimis, bendrasis naviko reakcijos dažnis, remiantis nepriklausoma peržiūra, buvo 43,8 %, visiška reakcija pasireiškė 6,3 % atvejų. Visų navikų reakcija išsilaikė > 18 savaičių. Šio tyrimo metu 16 iš 35 DKL pacientų priklausė hialino kraujagyslių potipiui; 31 % šių pacientų pasireiškė radiologinė reakcija, patvirtinta nepriklausoma peržiūra, ir 88 % pasireiškė klinikinė nauda, kaip nurodoma protokole.

Trečiasis (3) tyrimas

Atvirojo daugiacentrio ne atsitiktinių imčių II fazės tyrimo metu buvo įvertintas ilgesnio gydymo siltuksimabu saugumas ir veiksmingumas 60 pacientų, kuriems buvo diagnozuota DKL ir kurie anksčiau buvo įtraukti į 1 tyrimą (41 pacientas) ar 2 tyrimą (19 pacientų). Gydymo siltuksimabu trukmės mediana buvo 5,52 metų (kitimo sritis: nuo 0,8 iki 10,8 metų); daugiau kaip 50 % pacientų siltuksimabą vartojo ≥ 5 metus. Po 6 metų stebėjimo medianos nė vienas iš 60 pacientų nemirė ir 58 iš 60 pacientų buvo palaikoma ligos kontrolė.

Klinikinių tyrimų metu vartota didžiausia dozė

Didžiausias siltuksimabo kiekis iki šiol vartotas bet kokių klinikinių tyrimų metu buvo 2,190 mg (11 mg/kg) dozė.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti siltuksimabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis KL (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pirmą kartą pavartojus siltuksimabo (dozių kitimo sritis nuo 0,9 iki 15 mg/kg), plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl., *the area under the concentration-time curve [AUC]*) ir didžiausia koncentracija serume (angl., *the maximal serum concentration [C_{max}]*) didėjo nuo dozės priklausomu būdu, o klirensas (KL) nuo dozės nepriklausė. Pavartojus vienkartinę dozę pagal rekomenduojamą dozavimo planą (11 mg/kg dozė, suleidžiama vieną kartą kas 3 savaites), klirensas buvo $3,54 \pm 0,44$ ml/kg per parą, o pusinis periodas – $16,3 \pm 4,2$ paros. Vartojant kartotines rekomenduojamas dozes, pastebėta, kad siltuksimabo klirensas nekito bėgant laikui, o sisteminis kaupimasis buvo vidutiniškas (kaupimosi indeksas buvo 1,7). Atsižvelgiant į pusinį periodą po pirmosios dozės, pusiausvyros apykaitos koncentracijos serume buvo pasiektos suleidus šeštąją infuziją (leidžiant kas 3 savaites), vidutinė didžiausia ($\pm$ SN) ir mažiausia koncentracijos buvo atitinkamai 332 ± 139 ir 84 ± 66 mikrogramai/ml.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus gydomuosius baltymus, kyla antikūnų prieš vaistinį preparatą susiformavimo (imunogeniškumo) rizika. Siltuksimabo imunogeniškumas buvo įvertintas, naudojant antigenų persidengimo imunofermentinių mėginių (angl., *the antigen-bridging enzyme immunoassay [EIA]*) ir

elektrochemiluminescencija (ECL) pagrįstų imunologinių mėginių (angl., *the electrochemiluminescence (ECL)-based immunoassay [ECLIA]*) metodus.

Klinikinių tyrimų, įskaitant monoterapijos ir kombinuotojo gydymo tyrimus, metu antisiltuksimabo antikūnų tyrimams buvo pateikti iš viso 432 pacientų mėginiai, iš kurių 189 pacientams bent kartą mėginys buvo tirtas, naudojant didelio atsparumo vaistiniam preparatui *ECLIA* mėginius. Bendras aptinkamų antisiltuksimabo antikūnų dažnis buvo 0,9 % (4 iš 432) ir 2,1 % (4 iš 189) pacientams, kuriems bent kartą mėginys buvo tirtas, naudojant didelio atsparumo vaistiniam preparatui *ECLIA* mėginius. Papildomos imunogeniškumo analizės buvo atliktos su visais 4 pacientų, kuriems buvo aptikta antisiltuksimabo antikūnų, teigiamais mėginiais. Nė vienam iš šių pacientų nebuvo nustatyti neutralizuojantys antikūnai. Įrodymų, kad pakistų saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių organizme susiformavo antikūnai prieš siltuksimabą, negauta.

Ypatingos populiacijos

Buvo atlikta kryžminio tyrimo FK populiacijoje duomenų analizė, kuriai buvo panaudoti 378 pacientų, kurių būklė buvo įvairi ir kurie pavartojo vienkartinę siltuksimabo vaistinio preparato dozę nuo 0,9 iki 15 mg/kg ribose, duomenys. Analizės metu buvo įvertinta įvairių kintamųjų įtaka siltuksimabo FK.

Siltuksimabo klirensas didėjo didėjant kūno masei. Vis dėlto, atsižvelgiant į kūno masę, dozės keisti nereikia, nes vaistinis preparatas skiriamas mg/kg. Toliau išvardyti veiksniai neturėjo klinikinės reikšmės siltuksimabo klirensui: lytis, amžius ir etninė priklausomybė. Anti-siltuksimabo antikūnų būklės įtaka netirta, nes mažam skaičiui pacientų buvo teigiami anti-siltuksimabo antikūnų mėginiai.

Senyvi žmonės

Buvo išanalizuoti siltuksimabo FK populiacijoje duomenys, norint nustatyti demografinių savybių įtaką. Duomenys parodė, kad reikšmingų siltuksimabo FK skirtumų vyresnių kaip 65 metų pacientų, palyginti su 65 metų ir jaunesniais pacientais, organizme neatsiranda.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nebuvo atlikta jokių oficialių tyrimų, rodančių inkstų funkcijos sutrikimo įtaką siltuksimabo farmakokinetikai. Remiantis pacientų, kurių pradinis apskaičiuotasis kreatinino klirensas buvo 12 ml per minutę ar didesnis, duomenimis, reikšmingo poveikio siltuksimabo FK nebuvo. Keturi pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 12-30 ml/min.), buvo įtraukti į duomenų rinkinį.

Sutrikusi kepenų funkcija

Nebuvo atlikta jokių oficialių tyrimų, rodančių kepenų funkcijos sutrikimo įtaką siltuksimabo farmakokinetikai. Pacientams, kurių pradinio alanino transaminazių aktyvumo kitimo sritis buvo iki 3,7 kartų viršijanti viršutinę normos ribą ir pradinės albuminų koncentracijos kitimo sritis buvo nuo 15 iki 58 g/l, bilirubino kiekis nuo pradinio pakito 1,7-42,8 mg/dl, reikšmingo poveikio siltuksimabo FK nebuvo.

Vaikų populiacija

Siltuksimabo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nenustatytas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu tiriant jaunas *Cynomolgus* beždžiones, kurioms duodamos siltuksimabo dozės buvo 9,2 ir 46 mg/kg per savaitę (iki 22 kartų didesnės nei duodamos pacientams 11 mg/kg kas tris savaites dozės), neparodė jokių toksiškumo požymių. Šiek tiek sumažėjo nuo T-ląstelių priklausomas antikūnų reakcija ir sumažėjo blužnies embrioniniai centrai po imunizacijos *Keyhole limpet* hemocianinu (KLH), o tai yra vertinama kaip farmakologinė reakcija į IL-6 slopinimą ir neturi toksikologinės reikšmės.

Siltuksimabas (9,2 ir 46 mg/kg per savaitę) nesukėlė jokio toksinio poveikio *Cynomolgus* beždžionių reprodukcijos organams. Pelėms po oda suleidus monokloninių antikūnų prieš pelės IL-6 dozes, poveikio patinų ir patelių vislumui nepastebėta.

Siltuksimabo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimo metu, kai besiveisiančioms (20-118 gestacinio laikotarpio dienomis) *Cynomolgus* beždžionėms į veną buvo leidžiamos 9,2 ir 46 mg/kg siltuksimabo dozės per savaitę, duomenys toksinio poveikio motininiam gyvūnams ar vaisiui neparodė. Siltuksimabas prasiskverbė per placentą gestacinio laikotarpio metu, pagal kurį siltuksimabo koncentracijos vaisiaus serume 140-ąją gestacinio laikotarpio parą (GP) buvo panašios į koncentracijas motininės patelės serume. GP 140 vaisių limfoidinio audinio histopatologinio tyrimo duomenys neparodė besivystančios imuninės sistemos morfologinių anomalijų.

Siltuksimabo kancerogeniškumo tyrimai su graužikais nebuvo atlikti. Su siltuksimabu ir kitais IL-6 inhibitoriais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad galimybė, jog siltuksimabas sukels kancerogeninį poveikį, yra maža. Vis dėlto, taip pat yra duomenų, kurie rodo, kad IL-6 slopinimas gali silpninti imuninę reakciją, imuninę stebėseną ir sumažinti apsaugą nuo nustatytų navikų. Todėl padidėjusio jautrumo specifiniams navikams visiškai paneigti negalima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 80
Sacharozė

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
4 metai

Po ištirpinimo ir praskiedimo
Įrodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas išlieka iki 8 valandų, esant kambario temperatūrai (žr. 6.6 skyrių).

Mikrobiologiniu požiūriu, preparatas turi būti vartojamas nedelsiant, nebent atidarymo / tirpinimo / praskiedimo metodas užkirstų kelią mikrobiologinio užteršimo rizikai.
Jei jis tuoj pat nevartojamas, už jo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
8 ml talpos I tipo stikliniame flakone, kuriame yra 100 mg siltuksimabo, su elastomeriniu uždoriu ir aliuminio tarpikliu su atidarymo mygtuku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

30 ml talpos I tipo stikliniame flakone, kuriame yra 400 mg siltuksimabo, su elastomeriniu uždoriu ir aliuminio tarpikliu su atidarymo mygtuku. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

- Naudokite aseptinę techniką.
- Apskaičiuokite dozę, reikalingą bendrą ištirpinto SYLVANT tirpalo kiekį ir kiek reikės flakonų. Ruošiant tirpalą rekomenduojama naudoti 21 dydžio 1½ colio (38 mm) adatą. Infuzijos maišelyje (250 ml) privalo būti 5 % gliukozės tirpalas, o maišelis turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido (PVC) arba poliolefino (PO), arba polipropileno (PP), arba polietileno (PE). Antraip gali būti naudojami PE buteliukai.
- SYLVANT flakonus maždaug 30 minučių palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C - 25 °C). SYLVANT reikia laikyti kambario temperatūroje visą vaistinio preparato paruošimo laiką.

Kiekvieno 100 mg flakono turinį reikėtų ištirpinti 5,2 ml vienkartinio injekcinio vandens, norint paruošti 20 mg/ml tirpalą.

Kiekvieno 400 mg flakono turinį reikėtų ištirpinti 20 ml vienkartinio injekcinio vandens, norint paruošti 20 mg/ml tirpalą.

- Švelniai pasuktiokite (NEGALIMA KRATYTI ARBA VARTYTI AR ENERGINGAI SUKIOTI) ruošiamus flakonus, kad greičiau ištirptų milteliai. Turinio negalima ištraukti tol, kol visiškai neištirpsta visi milteliai. Milteliai turi ištirpti per trumpiau nei 60 minučių. Prieš paruošdami dozę, apžiūrėkite flakonus, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Vaistinio preparato nenaudokite, jeigu yra matomų nepermatomų arba pašalinių dalelių ir (arba) yra pakitusi tirpalo spalva.
- Visą ištirpinto tirpalo dozės kiekį praskieskite 250 ml sterilaus 5 % gliukozės tirpalo, ištraukdami iš 250 ml maišelio tokį 5 % gliukozės tirpalo kiekį, kuris yra lygus paruošto SYLVANT tirpalo kiekiui. Lėtai suleiskite visą paruošto SYLVANT tirpalo kiekį į 250 ml infuzijos maišelį. Švelniai sumaišykite.
- Paruoštą tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 2 valandas prieš suleidžiant jį į intraveninės infuzijos maišelį. Infuziją reikia užbaigti per 6 valandas po ištirpinto vaistinio preparato suleidimo į infuzijos maišelį. Praskiestą tirpalą reikia suleisti per 1 valandą naudojant infuzijų rinkinius, padengtus iš vidaus PVC arba poliuretanu (PU), arba PE, turinčius sistemoje įtaisytą 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtrą. SYLVANT sudėtyje nėra konservantų, todėl infuzinio tirpalo likučių laikyti ir dar sykį vartoti negalima.
- Biocheminių suderinamumo tyrimų SYLVANT suderinamumui su kitais vaistiniais preparatais įvertinti atlikta nebuvo. SYLVANT negalima leisti per vieną infuzijos į veną sistemą kartu su kitais vaistiniais preparatais.
- Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
EU/1/14/928/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. gegužės 22 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. balandžio 2 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Jungtinės Amerikos Valstijos

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Airija

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

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
St. Louis, MO 63134-3116
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Reikia įsteigti registrą, kuriame būtų kaupiami duomenys apie Kastelmano liga sergančius pacientus, kuriems būtų galima skirti Sylvant arba šiuo metu gydomus Sylvant. Registras turėtų būti pildomas tol, kol bus įregistruota 100 pacientų, arba penkerius metus (atsižvelgiant į tai, kas įvyksta pirmiau). Registruotojas turi pateikti CHMP duomenų lenteles kas 12 mėnesių, atsižvelgiant į periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo (PASP) cikliškumą, į jas įtraukiant duomenis tik tų pacientų, kuriems numatyta skirti gydymą siltuksimabu.	Protokolas: 2014-12-31 Pirmosios atnaujintos lentelės: 2015-11-30 (suderinta su numatoma PASP ciklu)

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
siltuximabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg siltuksimabo. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.

Kiekviename flakone yra 400 mg siltuksimabo. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatai 80, sacharozė.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną infuzijos būdu po ištirpinimo ir praskiedimo.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

SYLVANT 100 mg milteliai koncentratui

SYLVANT 400 mg milteliai koncentratui

siltuximabum

i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

SYLVANT 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Siltuksimabas (*siltuximabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra SYLVANT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SYLVANT
3. Kaip vartoti SYLVANT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SYLVANT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra SYLVANT ir kam jis vartojamas

Kas yra SYLVANT

SYLVANT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos siltuksimabo.

Siltuksimabas yra monokloninis antikūnas (tam tikras baltymo tipas), kuris selektyviai jungiasi prie organizmo antigeno (tikslinio baltymo), vadinamo interleukinu-6 (IL-6).

Kam SYLVANT vartojamas

SYLVANT skirtas gydyti daugiacentrę Kastelmano (*Castleman's*) ligą (DKL) suaugusiems pacientams, kuriems nenustatyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ar žmogaus herpes viruso (HHV-8) infekcija.

Daugiacentrė Kastelmano liga sukelia gerybinių (nevėžinių) auglių atsiradimą kūno limfmazgiuose. Šios ligos simptomai gali būti nuovargio pojūtis, naktinis prakaitavimas, dilgčiojimas ir apetito praradimas.

Kaip SYLVANT veikia

Pacientai, sergantys DKL, gamina per daug IL-6 ir, manoma, kad tai skatina nenormalų tam tikrų ląstelių limfmazgiuose augimą. Surišdamas IL-6 siltuksimabas slopina jo aktyvumą ir sustabdo nenormalų ląstelių augimą. Tai padeda sumažinti paveiktų limfmazgių dydį, o tai sumažina ligos simptomus ir turėtų padėti Jums toliau normaliai atlikti kasdienės užduotis.

2. Kas žinotina prieš vartojant SYLVANT

SYLVANT vartoti negalima:

- jeigu yra sunki alergija siltuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti SYLVANT, jeigu:

- Jūs šiuo metu sergate infekcine liga – nes SYLVANT gali mažinti Jūsų gebėjimą pajusti, kad Jums yra infekcija, ar su ja kovoti, ir infekcijos gali pasunkėti;
- Jūs planuojate skiepytis ar gali reikėti skiepytis artimiausiu metu – tai yra dėl to, kad kai kurios vakcinos neturi būti skiriamos kartu su SYLVANT;
- Jums yra didelis riebalų kiekis kraujyje (hipertrigliceridemija) – tai yra dėl to, kad SYLVANT gali padidinti šiuos kiekius. Jūsų gydytojas gali paskirti vaistus šiam sutrikimui koreguoti;
- sergate liga, pvz., skrandžio opa ar divertikulitu, tai gali padidinti kraujavimo iš skrandžio ar virškinimo trakto (žarnyno prakiurimo [perforacijos]) riziką. Tokio prakiurimo išsivystymo požymiai yra sustiprėjęs pilvo skausmas, šleikštulys (pykinimas), pasikeitę tuštinimosi įpročiai ir karščiavimas - jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš jų, kreipkitės į gydytoją;
- Jūs sergate kepenų liga ar Jums yra pakitimų kepenų funkciją rodančiuose kraujo tyrimuose. Jūsų gydytojas stebės Jus ir Jūsų kepenų funkciją.

Jei bet kuri anksčiau paminėta būklė Jums tinka (arba nesate dėl to tikri), prieš gydymą SYLVANT pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Alerginės reakcijos

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei infuzijos metu arba po jos Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija. Požymiai apima: pasunkėjusį kvėpavimą, krūtinės spaudimą, švokštimą, stiprų galvos sukimąsi ar svaigimą, lūpų patinimą arba odos bėrimą.

Infekcijos

Gydymo SYLVANT metu yra didesnė tikimybė užsikrėsti infekcijomis.

Šios infekcijos gali būti sunkios, pvz., plaučių uždegimas arba kraujo užkrėtimas (taip pat vadinamas „sepsiu“).

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo SYLVANT metu Jums pasireiškė bet kokių infekcijos požymių. Požymiai apima: kosulį, gripą panašius simptomus, blogą savijautą, odos paraudimą arba karštį, karščiavimą. Jūsų gydytojas gali nedelsiant nutraukti gydymą SYLVANT.

Vaikams ir paaugliams

Nežinoma, ar SYLVANT saugus ir veiksmingas vartoti šiai populiacijai, todėl SYLVANT neturėtų būti vartojamas vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir SYLVANT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kokių nors žemiau išvardytų vaistų:

- teofilino, vartojamo astmai gydyti;
- varfarino (kraują skystinančio vaisto);
- ciklosporino, vartojamo organų persodinimo (transplantacijos) metu ir po jo;
- geriamųjų kontraceptikų, vartojamų nėštumui išvengti.

Jei bet kuri anksčiau paminėta būklė Jums tinka (arba nesate dėl to tikri), prieš gydymą SYLVANT pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- SYLVANT nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Nežinoma, ar SYLVANT gali paveikti kūdikį arba nėščią ar žindančią moterį.
- Gydymo SYLVANT metu ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos Jūs neturėtumėte tapti nėščia. Šiuo laikotapiu Jums reikia vartoti veiksmingus kontracepcijos būdus.
- Kai kuriais atvejais, jeigu esate nėščia ir Jus reikia gydyti nuo MKL, Jūsų gydytojas gali patarti, kad SYLVANT vartojimo nauda Jums bus didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui,

įskaitant padidėjusią infekcijos ir kai kurių vakcinų skyrimo riziką nėštumo metu SYLVANT vartojusių moterų vaikams.

- Nežinoma, ar SYLVANT išsiskiria į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar Jūs toliau vartosite SYLVANT ar maitinsite krūtimi, tačiau nutrauksite SYLVANT vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad SYLVANT turėtų įtakos poveikiui gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti bet kokius įrenginius ar mechanizmus.

3. Kaip vartoti SYLVANT

SYLVANT Jums duos gydytojas ar slaugytojas tik ligoninėje arba klinikoje.

- Rekomenduojama dozė yra 11 miligramų kilogramui kūno svorio, vartojama kas 3 savaites.
- SYLVANT bus leidžiamas į veną infuzijos būdu (lašinamas į veną, paprastai Jūsų rankoje).
- Jis bus lėtai sulašintas per 1 valandą.
- SYLVANT infuzijos metu Jūs būsite stebimas dėl šalutinio poveikio.
- Jūs būsite gydomi tol, kol Jūsų gydytojas nuspręs, kad gydymas Jums daugiau nebėra naudingas.

Ką daryti pavartojus per didelę SYLVANT dozę?

Kadangi šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytoja, todėl mažai tikėtina, kad jo gali būti perdozuota. Jeigu Jūs manote, kad Jums buvo duota per daug SYLVANT, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Koks šalutinis poveikis gali pasireikšti pavartojus per daug SYLVANT, nežinoma.

Nustojus vartoti SYLVANT

Negalima nutraukti SYLVANT vartojimo prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote šalutinių poveikių, nes jam arba jai gali prireikti nutraukti gydymą:

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunki alerginė reakcija - požymiai gali būti: pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės spaudimas, švokštimas, stiprus galvos svaigimas arba svaigulys, lūpų patinimas arba odos bėrimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija);
- trombocitų kiekio sumažėjimas (trombocitopenija);
- niežulys;
- išbėrimas, niežtinis odos išbėrimas (egzema);
- padidėję riebalų kiekiai kraujyje (hipertrigliceridemija);
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti podagrą;
- nenormalūs inkstų funkcijos tyrimo duomenys;
- rankų, kojų, kaklo ar veido patinimas;

- aukštas kraujospūdis;
- kvėpavimo takų infekcijos, pvz., nosies, sinusų ar gerklės;
- šlapimo takų infekcija;
- peršalimas;
- gerklės skausmas;
- pilvo skausmas ar diskomfortas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, rėmuo, opos burnoje, pykinimas, vėmimas;
- apsvaigimo pojūtis;
- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- svorio padidėjimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- didelis cholesterolio kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti SYLVANT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite, jei matote nepermatomas ar pašalines daleles ir (arba) jeigu tirpalo spalva po paruošimo atrodo pakitusi.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

SYLVANT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra siltuksimabas. Kiekviename vienkartinio naudojimo flakone yra 100 mg siltuksimabo. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbatai 80 ir sacharozė.

SYLVANT išvaizda ir kiekis pakuotėje

- SYLVANT tiekiamas stikliniame flakone, kuriame yra baltų miltelių infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).
- SYLVANT tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija, skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

1. Naudokite aseptinę techniką.
2. Apskaičiuokite dozę, reikalingą bendrą ištirpinto SYLVANT tirpalo kiekį ir kiek reikės flakonų. Ruošiant tirpalą rekomenduojama naudoti 21 dydžio 1½ colio (38 mm) adatą. Infuzijos maišelyje (250 ml) privalo būti 5 % gliukozės tirpalas, o maišelis turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido (PVC) arba poliolefino (PO), arba polipropileno (PP), arba polietileno (PE). Antraip gali būti naudojami PE buteliukai.
3. SYLVANT flakonus maždaug 30 minučių palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C - 25 °C). SYLVANT reikia laikyti kambario temperatūroje visą vaistinio preparato paruošimo laiką. Kiekvieno flakono turinį reikėtų ištirpinti 5,2 ml vienkartinio injekcinio vandens, norint paruošti 20 mg/ml tirpalą.
4. Švelniai pasukiokite (NEGALIMA KRATYTI ARBA VARTYTI AR ENERGINGAI SUKIOTI) ruošiamus flakonus, kad greičiau ištirptų milteliai. Turinio negalima ištraukti tol, kol visiškai neištirpsta visi milteliai. Milteliai turi ištirpti per trumpiau nei 60 minučių. Prieš paruošdami dozę, apžiūrėkite flakonus, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Vaistinio preparato nenaudokite, jeigu yra matomų nepermatomų arba pašalinių dalelių ir (arba) yra pakitusi tirpalo spalva.
5. Visą ištirpinto tirpalo dozę kiekį praskieskite 250 ml sterilaus 5 % gliukozės tirpalo, ištraukdami iš 250 ml maišelio tokį 5 % gliukozės tirpalo kiekį, kuris yra lygus paruošto SYLVANT tirpalo kiekiui. Lėtai suleiskite visą paruošto SYLVANT tirpalo kiekį į 250 ml infuzijos maišelį. Švelniai sumaišykite.
6. Paruoštą tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 2 valandas prieš suleidžiant jį į intraveninės infuzijos maišelį. Infuziją reikia užbaigti per 6 valandas po ištirpinto vaistinio preparato suleidimo į infuzijos maišelį. Praskiestą tirpalą reikia suleisti per 1 valandą naudojant infuzijų rinkinius, padengtus iš vidaus PVC arba poliuretanu (PU), arba PE, turinčius sistemoje įtaisytą 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtrą. SYLVANT sudėtyje nėra konservantų, todėl infuzinio tirpalo likučių laikyti ir dar sykį vartoti negalima.
7. Biocheminių suderinamumo tyrimų SYLVANT suderinamumui su kitais vaistiniais preparatais įvertinti atlikta nebuvo. SYLVANT negalima leisti per vieną infuzijos į veną sistemą kartu su kitais vaistiniais preparatais.
8. Nesuvargotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

SYLVANT 400 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Siltuksimabas (*siltuximabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiančią šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra SYLVANT ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SYLVANT
3. Kaip vartoti SYLVANT
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SYLVANT
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra SYLVANT ir kam jis vartojamas

Kas yra SYLVANT

SYLVANT yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos siltuksimabo.

Siltuksimabas yra monokloninis antikūnas (tam tikras baltymo tipas), kuris selektyviai jungiasi prie organizmo antigeno (tikslinio baltymo), vadinamo interleukinu-6 (IL-6).

Kam SYLVANT vartojamas

SYLVANT skirtas gydyti daugiacentrę Kastelmano (*Castleman's*) ligą (DKL) suaugusiems pacientams, kuriems nenustatyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ar žmogaus herpes viruso (HHV-8) infekcija.

Daugiacentrė Kastelmano liga sukelia gerybinių (nevėžinių) auglių atsiradimą kūno limfmazgiuose. Šios ligos simptomai gali būti nuovargio pojūtis, naktinis prakaitavimas, dilgčiojimas ir apetito praradimas.

Kaip SYLVANT veikia

Pacientai, sergantys DKL, gamina per daug IL-6 ir, manoma, kad tai skatina nenormalų tam tikrų ląstelių limfmazgiuose augimą. Surišdamas IL-6 siltuksimabas slopina jo aktyvumą ir sustabdo nenormalų ląstelių augimą. Tai padeda sumažinti paveiktų limfmazgių dydį, o tai sumažina ligos simptomus ir turėtų padėti Jums toliau normaliai atlikti kasdienės užduotis.

2. Kas žinotina prieš vartojant SYLVANT

SYLVANT vartoti negalima:

- jeigu yra sunki alergija siltuksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti SYLVANT, jeigu:

- Jūs šiuo metu sergate infekcine liga – nes SYLVANT gali mažinti Jūsų gebėjimą pajauti, kad Jums yra infekcija ar su ja kovoti, ir infekcijos gali pasunkėti;
- Jūs planuojate skiepytis ar gali reikėti skiepytis artimiausiu metu – tai yra dėl to, kad kai kurios vakcinos neturi būti skiriamos kartu su SYLVANT;
- Jums yra didelis riebalų kiekis kraujyje (hipertrigliceridemija) – tai yra dėl to, kad SYLVANT gali padidinti šiuos kiekius. Jūsų gydytojas gali paskirti vaistus šiam sutrikimui koreguoti;
- sergate liga, pvz., skrandžio opa ar divertikulitu, tai gali padidinti kraujavimo iš skrandžio ar virškinimo trakto (žarnyno prakiurimo [perforacijos]) riziką. Tokio prakiurimo išsivystymo požymiai yra sustiprėjęs pilvo skausmas, šleikštulys (pykinimas), pasikeitę tuštinimosi įpročiai ir karščiavimas - jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš jų, kreipkitės į gydytoją;
- Jūs sergate kepenų liga ar Jums yra pakitimų kepenų funkciją rodančiuose kraujo tyrimuose. Jūsų gydytojas stebės Jus ir Jūsų kepenų funkciją.

Jei bet kuri anksčiau paminėta būklė Jums tinka (arba nesate dėl to tikri), prieš gydymą SYLVANT pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

Alerginės reakcijos

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei infuzijos metu arba po jos Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija. Požymiai apima: pasunkėjusį kvėpavimą, krūtinės spaudimą, švokštimą, stiprų galvos sukimąsi ar svaigimą, lūpų patinimą arba odos bėrimą.

Infekcijos

Gydymo SYLVANT metu yra didesnė tikimybė užsikrėsti infekcijomis.

Šios infekcijos gali būti sunkios, pvz., plaučių uždegimas arba kraujo užkrėtimas (taip pat vadinamas „sepsiu“).

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo SYLVANT metu Jums pasireiškė bet kokių infekcijos požymių. Požymiai apima: kosulį, gripą panašius simptomus, blogą savijautą, odos paraudimą arba karštį, karščiavimą. Jūsų gydytojas gali nedelsiant nutraukti gydymą SYLVANT.

Vaikams ir paaugliams

Nežinoma, ar SYLVANT saugus ir veiksmingas vartoti šiai populiacijai, todėl SYLVANT neturėtų būti vartojamas vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir SYLVANT

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kokių nors žemiau išvardytų vaistų:

- teofilino, vartojamo astmai gydyti;
- varfarino (kraują skystinančio vaisto);
- ciklosporino, vartojamo organų persodinimo (transplantacijos) metu ir po jo;
- geriamųjų kontraceptikų, vartojamų nėštumui išvengti.

Jei bet kuri anksčiau paminėta būklė Jums tinka (arba nesate dėl to tikri), prieš gydymą SYLVANT pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- SYLVANT nerekomenduojama vartoti nėštumo metu. Nežinoma, ar SYLVANT gali paveikti kūdikį arba nėščią ar žindančią moterį.
- Gydymo SYLVANT metu ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos Jūs neturėtumėte tapti nėščia. Šiuo laikotapiu Jums reikia vartoti veiksmingus kontracepcijos būdus.
- Kai kuriais atvejais, jeigu esate nėščia ir Jus reikia gydyti nuo MKL, Jūsų gydytojas gali patarti, kad SYLVANT vartojimo nauda Jums bus didesnė už galimą riziką negimusiam kūdikiui, įskaitant padidėjusią infekcijos ir kai kurių vakcinų skyrimo riziką nėštumo metu SYLVANT vartojusių moterų vaikams.

- Nežinoma, ar SYLVANT išsiskiria į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, ar Jūs toliau vartosite SYLVANT ar maitinsite krūtimi, tačiau nutrauksite SYLVANT vartojimą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažai tikėtina, kad SYLVANT turėtų įtakos poveikiui gebėjimui vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti bet kokius įrenginius ar mechanizmus.

3. Kaip vartoti SYLVANT

SYLVANT Jums duos gydytojas ar slaugytojas tik ligoninėje arba klinikoje.

- Rekomenduojama dozė yra 11 miligramų kilogramui kūno svorio, vartojama kas 3 savaites.
- SYLVANT bus leidžiamas į veną infuzijos būdu (lašinamas į veną, paprastai Jūsų rankoje).
- Jis bus lėtai sulašintas per 1 valandą.
- SYLVANT infuzijos metu Jūs būsite stebimas dėl šalutinio poveikio.
- Jūs būsite gydomi tol, kol Jūsų gydytojas nuspręs, kad gydymas Jums daugiau nebėra naudingas.

Ką daryti pavartojus per didelę SYLVANT dozę?

Kadangi šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytoja, todėl mažai tikėtina, kad jo gali būti perdozuota. Jeigu Jūs manote, kad Jums buvo duota per daug SYLVANT, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Koks šalutinis poveikis gali pasireikšti pavartojus per daug SYLVANT, nežinoma.

Nustojus vartoti SYLVANT

Negalima nutraukti SYLVANT vartojimo prieš tai nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą gali pasireikšti žemiau išvardyti šalutiniai poveikiai.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote šalutinių poveikių, nes jam arba jai gali prireikti nutraukti gydymą:

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sunki alerginė reakcija - požymiai gali būti: pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės spaudimas, švokštimas, stiprus galvos svaigimas arba svaigulys, lūpų patinimas arba odos bėrimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas (neutropenija);
- trombocitų kiekio sumažėjimas (trombocitopenija);
- niežulys;
- išbėrimas, niežintis odos išbėrimas (egzema);
- padidėję riebalų kiekiai kraujyje (hipertrigliceridemija);
- didelis šlapimo rūgšties kiekis kraujyje, galintis sukelti podagrą;
- nenormalūs inkstų funkcijos tyrimo duomenys;
- rankų, kojų, kaklo ar veido patinimas;
- aukštas kraujospūdis;
- kvėpavimo takų infekcijos, pvz., nosies, sinusų ar gerklės;

- šlapimo takų infekcija;
- peršalimas;
- gerklės skausmas;
- pilvo skausmas ar diskomfortas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, rėmuo, opos burnoje, pykinimas, vėmimas;
- apsvaigimo pojūtis;
- galvos skausmas;
- sąnarių skausmas, rankų ar kojų skausmas;
- svorio padidėjimas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- didelis cholesterolio kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti SYLVANT

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nevartokite, jei matote nepermatomas ar pašalines daleles ir (arba) jeigu tirpalo spalva po paruošimo atrodo pakitusi.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

SYLVANT sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra siltuksimabas. Kiekviename vienkartinio naudojimo flakone yra 400 mg siltuksimabo. Ištirpinus, paruošto tirpalo 1 ml yra 20 mg siltuksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 80 ir sacharozė.

SYLVANT išvaizda ir kiekis pakuotėje

- SYLVANT tiekiamas stikliniame flakone, kuriame yra baltų miltelių infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).
- SYLVANT tiekiamas pakuotėje, kurioje yra 1 flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija, skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

1. Naudokite aseptinę techniką.
2. Apskaičiuokite dozę, reikalingą bendrą ištirpinto SYLVANT tirpalo kiekį ir kiek reikės flakonų. Ruošiant tirpalą rekomenduojama naudoti 21 dydžio 1½ colio (38 mm) adatą. Infuzijos maišelyje (250 ml) privalo būti 5 % gliukozės tirpalas, o maišelis turi būti pagamintas iš polivinilo chlorido (PVC) arba poliolefino (PO), arba polipropileno (PP), arba polietileno (PE). Antraip gali būti naudojami PE buteliukai.
3. SYLVANT flakonus maždaug 30 minučių palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C - 25 °C). SYLVANT reikia laikyti kambario temperatūroje visą vaistinio preparato paruošimo laiką. Kiekvieno flakono turinį reikia ištirpinti 20,0 ml vienkartinio injekcinio vandens, norint paruošti 20 mg/ml tirpalą.
4. Švelniai pasukiokite (NEGALIMA KRATYTI ARBA VARTYTI AR ENERGINGAI SUKIOTI) ruošiamus flakonus, kad greičiau ištirtų milteliai. Turinio negalima ištraukti tol, kol visiškai neištirpsta visi milteliai. Milteliai turi ištirti per trumpiau nei 60 minučių. Prieš paruošdami dozę, apžiūrėkite flakonus, ar juose nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Vaistinio preparato nenaudokite, jeigu yra matomų nepermatomų arba pašalinių dalelių ir (arba) yra pakitusi tirpalo spalva.
5. Visą ištirpinto tirpalo dozę kiekį praskieskite 250 ml sterilaus 5 % gliukozės tirpalo, ištraukdami iš 250 ml maišelio tokį 5 % gliukozės tirpalo kiekį, kuris yra lygus paruošto SYLVANT tirpalo kiekiui. Lėtai suleiskite visą paruošto SYLVANT tirpalo kiekį į 250 ml infuzijos maišelį. Švelniai sumaišykite.
6. Paruoštą tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 2 valandas prieš suleidžiant jį į intraveninės infuzijos maišelį. Infuziją reikia užbaigti per 6 valandas po ištirpinto vaistinio preparato suleidimo į infuzijos maišelį. Praskiestą tirpalą reikia suleisti per 1 valandą naudojant infuzijų rinkinius, padengtus iš vidaus PVC arba poliuretanu (PU), arba PE, turinčius sistemoje įtaisytą 0,2 mikronų polietersulfono (PES) filtrą. SYLVANT sudėtyje nėra konservantų, todėl infuzinio tirpalo likučių laikyti ir dar sykį vartoti negalima.
7. Biocheminių suderinamumo tyrimų SYLVANT suderinamumui su kitais vaistiniais preparatais įvertinti atlikta nebuvo. SYLVANT negalima leisti per vieną infuzijos į veną sistemą kartu su kitais vaistiniais preparatais.
8. Nesuvargotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, turi būti aiškiai užrašytas paskirto vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris.