

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā vienreizējas lietošanas flakonā ir 100 mg siltuksimaba (*siltuximabum*) pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.

SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

Katrā vienreizējas lietošanas flakonā ir 400 mg siltuksimaba (*siltuximabum*) pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.

Siltuksimabs ir himēriskas (cilvēka-peles) imūnglobīna G1κ (IgG1κ) monoklonālas antivielas, kas iegūtas Ķīnas kāmju olnīcu (*CHO – Chinese hamster ovary*) šūnu līnijā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs 100 mg flakons satur 0,8 mg polisorbāta 80.

Katrs 400 mg flakons satur 3,2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Zāles ir liofilizēts balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

SYLVANT indicēts pieaugušo pacientu ar multicentrisku Kastlemana slimību (*MCD – multicentric Castleman`s disease*), kuri ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) un cilvēka herpes vīrusa-8 (HHV-8) negatīvi, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai kvalificēti veselības aprūpes speciālisti atbilstošās medicīniskās uzraudzības apstākļos.

Devas

Ieteicamā deva ir 11 mg/kg siltuksimaba, ievadot 1 stundas laikā intravenozas infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām, līdz ārstēšana kļūst neefektīva.

Ārstēšanas kritēriji

Hematoloģiskās laboratoriskās analīzes pirmajos 12 mēnešos jāveic pirms katras SYLVANT devas ievadīšanas un ik pēc trijiem devu cikliem. Pirms infūzijas zāļu parakstītājam jāapsver terapijas atlikšana, ja nav sasniegti 1. tabulā norādītie ārstēšanas kritēriji. Devas samazināšana nav ieteicama.

1. tabula. Ārstēšanas kritēriji

Laboratoriskais rādītājs	Prasība pirms pirmās SYLVANT devas ievadīšanas	Kritēriji atkārtotai ārstēšanai
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocītu skaits	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobīns ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT pacientiem ar MCD var paaugstināt hemoglobīna koncentrāciju.

SYLVANT terapija jāpārtrauc, ja pacientam ir smaga infekcija vai jebkāda smaga nehematoloģiska toksicitāte. Terapiju pēc atveseļošanas var atsākt tajā pašā devā.

Ja pacientam rodas smaga, ar infūziju saistīta reakcija, anafilakse, smaga alerģiska reakcija vai ar infūziju saistīts citokīnu atbrīvošanās sindroms, turpmāka SYLVANT ievadīšana jāpārtrauc. Ja pirmo 48 nedēļu laikā vairāk nekā 2 reizes atlikta zāļu lietošana toksicitātes dēļ, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Nozīmīgas ar vecumu saistītas farmakokinētikas (FK) vai lietošanas drošuma profila atšķirības klīniskajos pētījumos nav novērotas. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi siltuksimaba FK noskaidrošanai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Siltuksimaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Siltuksimabs jāievada intravenozas infūzijas veidā.

Ieteikumus par zāļu izšķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Smaga paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisku zāļu izsekojamību, skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu oriģinālais nosaukums un sērijas numurs.

Vienlaicīgas aktīvas, nopietnas infekcijas

Infekcijas, tai skaitā lokālas infekcijas, jāārstē pirms SYLVANT ievadīšanas. Klīniskos pētījumos novērotas smagas infekcijas, tai skaitā pneimonija un sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajā pētījumā 4 – 11,3% pacientu novēroja hipoglobulinēmiju.

MCD pētījumā (1. pētījums) 4 – 11 % pacientu novēroja kopējā IgG, IgA vai IgM koncentrācijas pazemināšanos zem normas robežas.

Nevienā SYLVANT klīniskajā pētījumā netika iekļauti pacienti ar klīniski nozīmīgām infekcijām, tai skaitā pacienti ar zināmu pozitīvu B hepatīta virsmas antigēna statusu. Ziņots par diviem B hepatīta reaktivācijas gadījumiem, kad pacientiem ar multiplo mielomu SYLVANT lietoja vienlaicīgi ar lielu deksametazona devu un bortezomibu, melfalānu un prednizonu.

SYLVANT var maskēt akūta iekaisuma pazīmes un simptomus, tai skaitā nomākt drudzi un akūtās fāzes reaktīvās vielas, piemēram, C reaktīvo proteīnu (CRP). Tādēļ zāļu parakstītājiem rūpīgi jākontrolē pacienti, kuri saņem ārstēšanu, lai varētu atklāt smagas infekcijas.

Vakcinācijas

Dzīvu, novājinātu mikroorganismu vakcīnas nedrīkst ievadīt vienlaicīgi vai četru nedēļu periodā pirms SYLVANT lietošanas uzsākšanas, jo klīniskais drošums vēl nav pierādīts.

Lipīdu rādītāji

Ar SYLVANT ārstētiem pacientiem novēroja triglicerīdu un holesterīna (lipīdu rādītāju) līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība

SYLVANT intravenozas infūzijas laikā vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas var mazināties pēc infūzijas palēnināšanas vai apturēšanas. Pēc reakcijas izzušanas var apsvērt infūzijas atsākšanu ar lēnāku infūzijas ātrumu, kā arī terapeitisku prethistamīna līdzekļu, acetaminofēna un kortikosteroīdu lietošanu. Pacientiem, kuriem pēc šādas terapijas ir infūzijas nepanesība, SYLVANT ievadīšana ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem infūzijas laikā vai pēc tās rodas ar infūziju saistītas smagas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilakse), ārstēšana jāpārtrauc. Smagu, ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanu nosaka tās simptomi. Jābūt pieejamiem atbilstošam personālam un zālēm anafilakses ārstēšanai, ja tā rastos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ļaundabīgas slimības

Imūnmodulējošas zāles var paaugstināt ļaundabīgu slimību risku. Ņemot vērā ierobežoto pieredzi ar siltuksimabu, pašlaik pieejamie dati neliecina par paaugstinātu ļaundabīgu slimību risku.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Siltuksimaba klīniskajos pētījumos, bet ne *MCD* pētījumos, ziņots par kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforāciju. Pacientiem, kuriem varētu būt paaugstināts KZT perforācijas risks, šīs zāles jālieto piesardzīgi. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas varētu būt saistīti ar KZT perforāciju vai liecināt par to, steidzami jāizmeklē.

Aknu darbības traucējumi

Pēc ārstēšanas ar SYLVANT klīniskajos pētījumos ir ziņots par aknu transamināžu līmeņa un citu aknu funkcionālo testu, piemēram, bilirubīna līmeņa, rezultātu īslaicīgu vai neregulāru nelielu vai vidēju paaugstināšanos. Ar SYLVANT ārstētie pacienti, kuriem ir aknu darbības traucējumi, kā arī pacienti ar paaugstinātu transamināžu vai bilirubīna līmeni, jānovēro.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg flakonā un 3,2 mg polisorbāta 80 katrā 400 mg flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Neklīniskos pētījumos atklāts, ka interleikīns-6 (IL-6) samazina citohroma P450 (CYP450) aktivitāti. Siltuksimaba saistīšanās ar bioaktīvo IL-6 var izraisīt pastiprinātu CYP450 substrātu metabolismu, jo

CYP450 enzīmu aktivitāte normalizēsies. Tāpēc siltuksimaba lietošana kopā ar CYP450 substrātiem, kam ir šaurs terapeitiskais indekss, var mainīt šo zāļu terapeitisko iedarbību un toksicitāti izmaiņu dēļ CYP450 metabolisma ceļos. Uzsākot vai pārtraucot siltuksimaba lietošanu pacientiem, kurus vienlaicīgi ārstē ar zālēm, kas ir CYP450 substrāti un kam ir šaurs terapeitiskais indekss, ieteicams kontrolēt iedarbību (piemēram, varfarīna) vai zāļu koncentrāciju (piemēram, ciklosporīna vai teofilīna). Vienlaicīgi lietoto zāļu deva jāpielāgo pēc nepieciešamības. Siltuksimaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc terapijas pārtraukšanas. Ārstam jāievēro piesardzība arī tad, ja siltuksimabu lieto kopā ar CYP3A4 substrāta zālēm un ja efektivitātes samazināšanās nebūtu vēlama (piemēram, perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem).

Pediatriskā populācija

Šajā populācijā mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz trīs mēnešus pēc tās ir jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par siltuksimaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Siltuksimaba pētījumos ar dzīvniekiem nav pierādīta nevēlama ietekme uz grūtniecību vai embrija un augļa attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Siltuksimabu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Siltuksimabu grūtniecei drīkst ievadīt tikai tad, ja ieguvums skaidri atsver risku.

Tāpat kā citas imūnglobulīna G antivielas, siltuksimabs šķērso placentāro barjeru, kā novērots pētījumos ar pēriņiem. Līdz ar to zīdaiņiem, kuru mātes ārstētas ar siltuksimabu, var būt paaugstināts infekciju risks, un ieteicams ievērot piesardzību attiecībā uz dzīvu vakcīnu ievadīšanu šādiem zīdaiņiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai siltuksimabs izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/aturēties no terapijas ar siltuksimabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Siltuksimaba ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav pētīta. Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz fertilitāti, saņemot ārstēšanu ar siltuksimabu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Siltuksimabs neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Infekcijas (tai skaitā augšējo elpceļu infekcijas), nieze un izsitumi, artrālģija un caureja bija biežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās > 20% ar siltuksimabu ārstēto pacientu Kastlemana slimības (CD) klīniskajos pētījumos. Smagākā, ar siltuksimaba lietošanu saistītā nevēlamā blakusparādība bija anafilaktiska reakcija.

Dati par visiem ar siltuksimaba monoterapiju ārstētajiem pacientiem (n = 370) no kopējās lietošanas drošuma vērtēšanas bāzes.

2. tabulā norādīts atklāto nevēlamo blakusparādību biežums 87 *MCD* pacientiem (1. pētījumā, 2. pētījumā un 3. pētījumā), kurus ārstēja ar ieteicamo devu – 11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām (sīkāka informācija sniegta 5.1. apakšpunktā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas nevēlamas blakusparādības, kas novērotas ar siltuksimabu ieteicamajā devā – 11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām – ārstētiem *MCD* pacientiem. Orgānu sistēmu klasifikācijas ietvaros nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zem biežumu raksturojošajiem virsrakstiem, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar siltuksimabu ārstētiem pacientiem *MCD* klīniskos pētījumos^a

Orgānu sistēmu klasifikācija Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, nazofaringīts
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Neitropēnija, trombocitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Anafilaktiska reakcija
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Hipertrigliceridēmija, hiperurikēmija
Bieži	Hiperholesterinēmija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Reibonis, galvassāpes
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Ļoti bieži	Orofaringeālas sāpes
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Hipertensija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Slikta dūša, sāpes vēderā, vemšana, aizcietējums, caureja, gastroezofageālā atvīlņa slimība, čūlas mutē
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Ļoti bieži	Izsitumi, nieze, ekzēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Ļoti bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātē
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Nieru darbības traucējumi
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži	Lokāla tūska
<i>Izmeklējumi</i>	
Ļoti bieži	Ķermeņa masas palielināšanās

^a Visi pacienti ar *CD* ārstēti ar siltuksimaba ieteicamo devu – 11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām [tai skaitā pacienti, kuri mainīja terapiju (N = 87)].

Ar infūziju saistītas reakcijas un paaugstināta jutība

Klīniskos pētījumos siltuksimaba lietošana bija saistīta ar infūzijas izraisītām reakcijām vai paaugstinātas jutības reakcijām 5,1% (smagas reakcijas bija 0,8%) pacientu, kuri ārstēti ar siltuksimaba monoterapiju.

MCD pacientu ilgstošas ārstēšanas ar siltuksimabu laikā, lietojot ieteicamo devu 11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām, ar infūziju saistītu reakciju vai paaugstinātas jutības reakciju biežums bija 6,3% (1,3% – smagas reakcijas).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties jāuzsāk adekvāta simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori, ATĶ kods: L04AC11.

Darbības mehānisms

Siltuksimabs ir cilvēka-peles himēriska monoklonāla antivielas, kas veido izteiktas afinitātes, stabilus kompleksus ar šķīstošām, bioaktīvām cilvēka IL-6 formām. Siltuksimabs kavē cilvēka IL-6 saistīšanos gan ar šķīstošajiem, gan pie membrānas saistītajiem IL-6 receptoriem (IL-6R), tādējādi inhibējot heksamēro signalizējošo kompleksu veidošanos ar gp130 uz šūnu virsmas. Interleikīns-6 ir pleiotropisks, iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, tai skaitā T šūnas un B šūnas, limfocīti, monocīti un fibroblasti, kā arī ļaundabīgas šūnas. Pierādīts, ka IL-6 piedalās dažādos normālos fizioloģiskos procesos, piemēram, imūnglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes aizsākšanā un asinsrades prekursoru šūnu proliferācijas un diferenciācijas stimulācijā. IL-6 pārprodukcija hronisku iekaisuma slimību un ļaundabīgu slimību gadījumā saistīta ar anēmiju un kaheksiju, un izvirzīta hipotēze, ka tam ir galvenā nozīme plazmas šūnu proliferācijas un sistēmisko izpausmju veicināšanā pacientiem ar *CD*.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro siltuksimabs no devas atkarīgā veidā inhibē no IL-6 atkarīgo peles plazmacitomas šūnu līnijas augšanu, reaģējot uz cilvēka IL-6. Cilvēka hepatomas šūnu kultūrās IL-6 stimulēto akūtās fāzes proteīna, seruma amiloīda A, produkciju siltuksimaba inhibēja no devas atkarīgā veidā. Arī cilvēka Bērkitas (*Burkitt*) B limfomas šūnu kultūrās siltuksimabs no devas atkarīgā veidā inhibēja imūnglobulīna M proteīna sintēzi, reaģējot uz IL-6.

Biomarkieri

Labi zināms, ka IL-6 stimulē akūtās fāzes C reaktīvā proteīna (CRP) ekspresiju. Siltuksimaba darbības mehānisms ir IL-6 bioaktivitātes neitralizācija, ko var netieši noteikt pēc CRP supresijas. Siltuksimaba terapija *MCD* gadījumā izraisa strauju un ilgstošu CRP koncentrācijas pazemināšanos serumā. IL-6 koncentrācijas serumā vai plazmā rādītājus ārstēšanas laikā nedrīkst izmantot kā farmakodinamisko marķieri, jo siltuksimaba neitralizētie antivielas, un IL-6 kompleksi ietekmē pašreiz izmantotās imunoloģiskās IL-6 kvantitatīvās noteikšanas metodes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

1. pētījums

2. fāzes, daudznacionālu, randomizētu (2 : 1), dubultmaskētu, placebo kontrolētu pētījumu veica, lai novērtētu siltuksimaba (11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām) efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo, lietojot kombinācijā ar labāko uzturošo aprūpi pacientiem ar *MCD*. Ārstēšanu turpināja, līdz tā vairs nebija efektīva (definēts kā slimības progresēšana, pamatojoties uz simptomu pastiprināšanos,

radioloģisko progresēšanu vai funkcionālā stāvokļa pasliktināšanos) vai radās nepieņemama toksicitāte. Kopumā randomizēja un ārstēja 79 pacientus ar simptomātisku *MCD*. Vecuma mediāna bija 47 gadi (robežās no 20 līdz 74 gadiem) siltuksimaba grupā un 48 gadi (robežās no 27 līdz 78 gadiem) placebo grupā. Placebo grupā bija vairāk vīriešu kārtas pacientu (85% placebo grupā, salīdzinot ar 56% siltuksimaba grupā). ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums (0/1/2) sākotnēji bija attiecīgi 42%/45%/13% siltuksimaba grupā un 39%/62%/0% placebo grupā. Sākotnēji 55% pacientu siltuksimaba grupā un 65% pacientu placebo grupā bija iepriekš saņēmuši sistēmisku *MCD* terapiju un 30% pacientu siltuksimaba grupā un 31% placebo grupā lietoja kortikosteroīdus. Histoloģiskie apakštīpi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi – 33% bija hialīna vaskulārais apakštīps, 23% plazmacītiskais apakštīps un 44% jauktais apakštīps.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija noturīga audzēja un simptomātiska atbildes reakcija, kas definēta kā audzēja atbildes reakcija, ko novērtēja neatkarīgs eksperts, un prospektīvi apkopotu *MCD* simptomu pilnīga izzušana vai stabilizēšanās vismaz 18 nedēļas bez terapijas neefektivitātes.

1. pētījumā novēroja statistiski ticamu neatkarīgi vērtētās noturīgās audzēja un simptomātiskās atbildes reakcijas atšķirību siltuksimaba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 34%, salīdzinot ar 0%; 95% TI: 11,1, 54,8; $p = 0,0012$). Vispārējās audzēja atbildes reakcijas rādītāju gan neatkarīgie eksperti, gan pētnieki vērtēja, ņemot vērā modificētos Čisona (*Cheson*) kritērijus.

Galvenie 1. pētījuma efektivitātes rezultāti apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Efektivitātes mērķa kritēriji 1. pētījumā

Efektivitātes mērķa kritēriji	Siltuksimabs+B SC*	Placebo+BSC	P vērtība ^a
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs			
Noturīga audzēja un simptomātiska atbildes reakcija (neatkarīgs vērtējums)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji			
Noturīga audzēja un simptomātiska atbildes reakcija (pētnieka vērtējums)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Labākā audzēja atbildes reakcija (neatkarīgs vērtējums)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Labākā audzēja atbildes reakcija (pētnieka vērtējums)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Laiks līdz terapijas neefektivitātei	Nav sasniegts	134 dienas	0,0084; HR 0,418
Hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. nedēļā/hemoglobīna atbildes reakcija – novērtējama populācija	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Audzēja un simptomātiskās atbildes reakcijas ilgums (dienas) – neatkarīgs vērtējums; mediāna (min, max)	340 (55; 676) ^b	N/P ^c	N/P
Noturīga pilnīga simptomātiskā atbildes reakcija ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Noturīgas pilnīgas simptomātiskās atbildes reakcijas ilgums (dienas) mediāna (min, max)	472 (169; 762) ^e	N/P	N/P

* Labākā atbalstošā aprūpe (*Best Supportive Care* – BSC).

^a Koriģēts pēc kortikosteroīdu lietošanas randomizācijas brīdī.

^b Primārās analīzes brīdī datus par 19 no 20 pacientiem ar audzēja un simptomātisku atbildes reakciju cenēja atbildes reakcijas turpināšanās dēļ.

^c N/P = “Nav piemērojams”, placebo grupā nebija pacientu ar atbildes reakciju, tāpēc ilgums nav piemērojams.

^d Pilnīga simptomātiska atbildes reakcija definēta kā sākotnējo *MCD* vispārējo simptomu novērtējuma punktu skaita samazināšanās par 100%, kas saglabājās vismaz 18 nedēļas, pirms ārstēšana kļuva neefektīva.

^e Datus par 11 no 13 pacientiem ar pilnīgu simptomātisku atbildes reakciju cenēja atbildes reakcijas turpināšanās dēļ.

Prospektīvi apkopojā informāciju par simptomiem, kas saistīti ar *MCD*. Kopējais visu simptomu novērtējuma punktu skaits (ko sauc par Vispārējo, ar *MCD* saistīto simptomu novērtējuma punktu

skaitu) ir ar *MCD* saistīto simptomu [vispārējo simptomu, kas saistīti ar *MCD* (noguruma, savārguma, hiperhidrozes, svīšanas naktī, drudža, ķermeņa masas samazināšanās, anoreksijas, audzēja sāpju, aizdusas un niezes), autoimūno izpausmju, šķidrums aiztures, neiropatijas un ādas bojājumu] smaguma pakāpes (NCI-CTCAE pakāpes) summa. Katrā ciklā aprēķināja ar *MCD* saistīto simptomu un vispārējo, ar *MCD* saistīto simptomu novērtējuma punktu skaita procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pilnīgu simptomātisku atbildes reakciju definēja kā sākotnējo, ar *MCD* saistīto vispārējo simptomu novērtējuma punktu skaita samazināšanos par 100%, kas saglabājās vismaz 18 nedēļas, pirms ārstēšana kļuva neefektīva.

Hemoglobīna atbildes reakciju definēja kā izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. nedēļā. Novēroja statistiski ticamu (attiecīgi 61,3%, salīdzinot ar 0%; $p = 0,0002$) hemoglobīna atbildes reakcijas atšķirību siltuksimaba un placebo grupā.

Apakšgrupu analīzes

Gan primāro, gan sekundāro mērķa kritēriju analīzes dažādās apakšgrupās, piemēram, vecuma (< 65 gadi un ≥ 65 gadi), rases (baltās un pārējās), reģiona (Ziemeļamerika, Eiropa, Vidējie Austrumi un Āfrika), sākotnējās kortikosteroīdu lietošanas (jā un nē), iepriekšējās terapijas (jā un nē) un *MCD* histoloģijas (plazmātiska vai jaukta histoloģija), nemainīgi liecināja, ka terapijas iedarbība labāka bija siltuksimaba grupā, izņemot hialīna vaskulāro apakšgrupu, kurā neviens pacients nesasniedza definēto primārā mērķa kritēriju. Hialīna vaskulārajā apakšgrupā novēroja nemainīgi labāku ārstēšanas iedarbību ar siltuksimabu ārstētajiem pacientiem attiecībā uz visiem nozīmīgajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem. 4. tabulā apkopoti atsevišķi efektivitātes rezultāti 1. pētījuma hialīna vaskulārajā apakšgrupā.

4. tabula. Atsevišķi efektivitātes mērķa kritēriji 1. pētījuma hialīna vaskulārajā apakšgrupā

Efektivitātes mērķa kritēriji	Siltuksimabs+BSC*	Placebo+BSC	95% TI ^a
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs			
Noturīga audzēja un simptomātiska atbildes reakcija (neatkarīgs vērtējums)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/P; N/P) ^b
Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji			
Noturīga audzēja un simptomātiska atbildes reakcija (pētnieka vērtējums)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Labākā audzēja atbildes reakcija (neatkarīgs vērtējums)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Labākā audzēja atbildes reakcija (pētnieka vērtējums)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Laiks līdz terapijas neefektivitātei	206 dienas	70 dienas	(0,17; 1,13) ^c
Hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. nedēļā/hemoglobīna atbildes reakcija – novērtējama populācija	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Noturīga pilnīga simptomātiskā atbildes reakcija ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Labākā atbalstošā aprūpe.

^a Procentuālā īpatsvara atšķirības 95% ticamības intervāls.

^b N/P = “Nav piemērojams”, nebija pacientu ar atbildes reakciju, tāpēc 95% TI nav piemērojams

^c Riska attiecības 95% ticamības intervāls.

^d Pilnīga simptomātiska atbildes reakcija definēta kā sākotnējo *MCD* vispārējo simptomu punktu skaita samazināšanās par 100%, kas saglabājās vismaz 18 nedēļas, pirms ārstēšana kļuva neefektīva.

2. pētījums

Papildus 1. pētījumam pieejami efektivitātes dati pacientiem ar *CD* vienas grupas 1. fāzes pētījumā (2. pētījums). Šajā pētījumā 37 pacientus ar *CD* (35 pacientus ar *MCD*) ārstēja ar siltuksimabu. 16 pacientiem ar *MCD*, kurus ārstēja ar 11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām, vispārējais audzēja atbildes reakcijas rādītājs neatkarīga eksperta vērtējumā bija 43,8% ar pilnīgu atbildes reakciju 6,3% gadījumu. Visas audzēja atbildes reakcijas saglabājās > 18 nedēļas. Šajā pētījumā 16 no 35 pacientiem ar *MCD* atbilda hialīna vaskulārajam apakštipam; 31% no šiem pacientiem bija rentgenoloģiska atbildes

reakcija, pamatojoties uz neatkarīgu vērtējumu, un 88% bija atbildes reakcija ar klīnisku uzlabošanos saskaņā ar protokolā noteiktajām definīcijām.

3. pētījums

Atklātā, daudzcentru, nerandomizētā 2. fāzes pētījumā tika vērtēta ilgstošas siltuksimaba terapijas efektivitāte un drošums 60 pacientiem ar *MCD*, kuri iepriekš bija iekļauti 1. pētījumā (41 pacients) vai 2. pētījumā (19 pacienti). Siltuksimaba terapijas ilguma mediāna bija 5,52 gadi (robežās no 0,8 līdz 10,8 gadiem); vairāk nekā 50% pacientu saņēma siltuksimaba terapiju ≥ 5 gadus. Pēc 6 gadu novērošanas mediānas neviens no 60 pacientiem nebija nomiris, un slimības kontrole saglabājās 58 no 60 pacientiem.

Lielākā kopējā deva klīniskajos pētījumos

Lielākais kopējais siltuksimaba daudzums vienā devā jebkurā klīniskajā pētījumā līdz šim bijis 2190 mg (11 mg/kg).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus siltuksimabam visās *CD* pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc pirmās siltuksimaba ievadīšanas (devas variēja no 0,9 līdz 15 mg/kg) laukums zem koncentrācijas un laika liknes (*AUC*) un maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) palielinājās proporcionāli devai, bet klīrenss (*CL*) nebija atkarīgs no devas. Pēc vienreizējas devas ievadīšanas ieteicamajā lietošanas shēmā (11 mg/kg ik pēc trīs nedēļām) klīrenss bija $3,54 \pm 0,44$ ml/kg dienā un eliminācijas pusperiods bija $16,3 \pm 4,2$ dienas. Pēc atkārtotu devu ievadīšanas ieteicamajā lietošanas shēmā siltuksimaba klīrenss nemainījās laikā, un sistēmiskā uzkrāšanās bija vidēja (uzkrāšanās indekss 1,7). Atbilstoši eliminācijas pusperiodam pēc pirmās devas, koncentrācija serumā sasniedz līdzsvara stāvokli līdz sestajai infūzijai (intervāls ik pēc 3 nedēļām) ar vidējo ($\pm$ SN) maksimālo un minimālo koncentrāciju attiecīgi 332 ± 139 un 84 ± 66 μ g/ml.

Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot visus terapeitiskos proteīnus, iespējama antivielu veidošanās pret zālēm (imūngenitāte). Siltuksimaba imūngenitāti vērtēja, izmantojot antigēnus saistošā enzīma imūntestu (*EIA*) un elektroķīmiskās luminiscences (*ECL*) imūntesta (*ECLIA*) metodi.

Klīniskajos pētījumos, tai skaitā monoterapijas un kombinētās terapijas pētījumos, siltuksimaba antivielu noteikšanai bija pieejami paraugi no kopumā 432 pacientiem, un 189 pacientiem vismaz vienu paraugu pārbaudīja, izmantojot *ECLIA* metodi, kurai raksturīga augsta jutība zāļu klātbūtnē. Nosakāmu antivielu pret siltuksimabu sastopamības rādītājs bija 0,9% (4/432) kopumā un 2,1% (4/189) pacientiem, kuriem vismaz viens paraugs tika pārbaudīts, izmantojot *ECLIA* metodi, kurai raksturīga augsta jutība zāļu klātbūtnē. Imūngenitātes papildu analīzes tika veiktas visiem pozitīvajiem paraugiem 4 pacientiem ar nosakāmām antivielām pret siltuksimabu. Nevienam no šiem pacientiem nebija neitralizējošu antivielu. Pacientiem, kuriem radās antivielas pret siltuksimabu, nebija nekādu drošuma vai efektivitātes raksturojuma izmaiņu pazīmju.

Īpašas pacientu grupas

Izmantojot datus par 378 pacientiem ar dažādām slimībām, kuri saņēma siltuksimaba monoterapiju devās no 0,9 līdz 15 mg/kg, veica krusteniskas pētījuma populācijas FK analīzes. Šajās analīzēs vērtēja dažādu mainīgo rādītāju ietekmi uz siltuksimaba FK.

Siltuksimaba klīrenss palielinājās līdz ar ķermeņa masu, taču deva atkarībā no ķermeņa masas nav jāpielāgo, jo devu aprēķina kā mg/kg. Tālāk minētie faktori klīniski neietekmēja siltuksimaba klīrensu: dzimums, vecums un etniskā piederība. Antivielu pret siltuksimabu klātbūtnes ietekmi nepārbaudīja, jo nebija pietiekams pacientu skaits ar antivielām pret siltuksimabu.

Gados vecāki cilvēki

Siltuksimaba populācijas FK analizēja, lai novērtētu demogrāfisko rādītāju ietekmi. Rezultāti neliecina par nozīmīgu siltuksimaba FK atšķirību par 65 gadiem vecākiem pacientiem, salīdzinot ar 65 gadus veciem vai jaunākiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Formāls pētījums par nieru darbības traucējumu ietekmi uz siltuksimaba farmakokinētiku nav veikts. Pacientiem, kuriem sākotnējais aprēķinātais kreatinīna klīrenss bija 12 ml/min vai lielāks, siltuksimaba FK būtiski nemainījās. Datu kopā iekļāva četrus pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 12 līdz 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Formāls pētījums par aknu darbības traucējumu ietekmi uz siltuksimaba farmakokinētiku nav veikts. Pacientiem, kuriem sākotnēji alanīntransamināzes līmenis bija līdz 3,7 reizēm virs normas augšējās robežas un albumīna līmenis variēja no 15 līdz 58 g/dl, un kuriem sākotnējais bilirubīna līmenis variēja no 1,7 līdz 42,8 mg/dl, siltuksimaba FK būtiski nemainījās.

Pediatriskā populācija

Siltuksimaba drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem nav pierādīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu siltuksimaba devu toksikoloģijas pētījumos, kas veikti ar jauniem *Macaca sugas* pērtiķiem, kuriem lietoja devas no 9,2 līdz 46 mg/kg nedēļā (līdz 22 reizēm lielāka iedarbība nekā pacientiem, kuri saņem 11 mg/kg ik pēc 3 nedēļām), toksicitātes pazīmes nekonstatēja. Novēroja nelielu no T šūnām atkarīgās antivielu atbildes reakcijas samazināšanos un liesas dīgļa centru izmēra samazināšanos pēc *Keyhole limpet* hemociānīna (KLH) imunizācijas, ko uzskatīja par farmakoloģisku atbildes reakciju uz IL-6 inhibīciju un par toksikoloģiski nenozīmīgu.

Siltuksimabs (9,2 un 46 mg/kg nedēļā) neizraisīja reproduktīvo orgānu toksicitāti *Macaca sugas* pērtiķiem. Pelēm, kurām subkutāni ievadīja pretpelju IL-6 monoklonālās antivielas, nenovēroja ietekmi uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Embrija un augļa attīstības pētījumā, kurā siltuksimabu ievadīja intravenozi grūsnām *Macaca sugas* pērtiķu mātītēm (20. – 118. grūsnības dienā) 9,2 un 46 mg/kg nedēļas devā, nenovēroja toksicitāti mātītei vai auglim. Siltuksimabs grūsnības laikā šķērsoja placentu, un siltuksimaba koncentrācija augļa asins serumā 140. gestācijas dienā (GD) bija tāda pati kā koncentrācija mātītei. Histopatoloģiskajā limfātisko audu izmeklējumā 140. GD augļiem neatklāja imūnās sistēmas attīstības morfoloģiskas patoloģijas.

Siltuksimaba kancerogenitātes pētījumi ar graužējiem nav veikti. Pierādījumi no pētījumiem, kas veikti ar siltuksimabu un citiem IL-6 inhibitoriem, liecina, ka siltuksimaba kancerogenitātes potenciāls ir neliels. Tomēr ir arī pierādījumi, kas liecina, ka IL-6 inhibīcija varētu nomākt imūnās atbildes reakcijas un imunoloģisko kontroli, kā arī mazināt aizsardzību pret noteiktiem audzējiem. Tādēļ nevar pilnībā izslēgt paaugstinātu noteiktu audzēju risku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Polisorbāts-80

Saharoze

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

4 gadi

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas

Lietošanas laikā pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte līdz 8 stundām istabas temperatūrā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

No mikrobioloģijas viedokļa, ja vien atvēršanas/izšķīdināšanas/atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskas kontaminācijas risku, zāles jālieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem lietošanas laikā atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

8 ml 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija vāciņu, kam ir noņemšanas poga; tajā ir 100 mg siltuksimaba. Iepakojuma lielums: 1 flakons.

SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

30 ml 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija vāciņu, kam ir noņemšanas poga; tajā ir 400 mg siltuksimaba. Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

- Izmantojiet aseptisku tehniku.
- Aprēķiniet devu, kopējo nepieciešamo izšķīdinātā SYLVANT šķīduma tilpumu un nepieciešamo flakonu skaitu. Ieteicamā adata sagatavošanai ir 21. izmēra, 1 ½ collas adata (38 mm). Infūziju maisos (250 ml) jābūt 5% glikozes šķīdumam, un tiem jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH) vai no poliolefīna (PO), vai no polipropilēna (PP), vai no polietilēna (PE). Var lietot arī pudeles no PE.
- Ļaujiet SYLVANT flakonam(-iem) aptuveni 30 minūtēs sasilt līdz istabas temperatūrai (no 15 °C līdz 25°C). SYLVANT sagatavošanas laikā jāatrodas istabas temperatūrā.

Katra 100 mg flakona saturs jāizšķīdina 5,2 ml vienreizējas lietošanas ūdenī injekcijām, lai iegūtu 20 mg/ml šķīdumu.

Katra 400 mg flakona saturs jāizšķīdina 20,0 ml vienreizējas lietošanas ūdenī injekcijām, lai iegūtu 20 mg/ml šķīdumu.

- Flakonu ar pulveri un šķīdinātāju viegli pagroziet (NEDRĪKST KRATĪT, VIRPINĀT VAI ENERĢISKI GROZĪT), lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Saturu drīkst paņemt tikai tad, kad viss pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Pulverim ir jāizšķīst ātrāk nekā 60 minūtēs. Pirms devas sagatavošanas pārbaudiet, vai flakonā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Nelietojiet

šīs zāles, ja šķīdums ir opalescējošs vai redzamas svešas daļiņas, un/vai mainījusies šķīduma krāsa.

- Visu iegūto šķīdumu atšķaidiet līdz 250 ml ar sterilu 5% glikozes šķīdumu, atvelkot no 5% glikozes šķīduma 250 ml maisa izšķīdinātajam siltuksimabam atbilstošu šķīduma tilpumu. Lēnām pievienojiet visu izšķīdinātā SYLVANT tilpumu 250 ml infūzijas maisā. Viegli samaisiet.
- Izšķīdināto šķīdumu līdz pievienošanai intravenozā maisa saturam drīkst glabāt ne ilgāk par 2 stundām. Infūzija jāpabeidz 6 stundu laikā pēc izšķīdinātā šķīduma pievienošanas infūziju maisa saturam. Atšķaidītais šķīdums jāievada 1 stundas laikā, izmantojot ar PVH vai ar poliuretānu (PU), vai ar PE izklātas sistēmas ar 0,2 mikronu iekšējo poliētersulfona (PES) filtru. SYLVANT nesatur konservantus, tāpēc neizlietoto infūziju šķīduma daļu nedrīkst glabāt atkārtotai ievadīšanai.
- Fizikālās-bioķīmiskās saderības pētījumi, lai pārbaudītu SYLVANT ievadīšanu kopā ar citām zālēm, nav veikti. Neievadiet SYLVANT infūzijā caur vienu intravenozo sistēmu kopā ar citām zālēm.
- Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
EU/1/14/928/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 22. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 2. aprīlī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Īrija

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
siltuximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg siltuksimaba. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.
Katrā flakonā ir 400 mg siltuksimaba. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, saharoze.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenoza infūzija pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIET

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir akceptēts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

SYLVANT 100 mg pulveris koncentrātam
SYLVANT 400 mg pulveris koncentrātam
siltuximabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

SYLVANT 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

siltuximabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir SYLVANT un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SYLVANT lietošanas
3. Kā lietot SYLVANT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SYLVANT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir SYLVANT un kādam nolūkam to lieto

Kas ir SYLVANT

SYLVANT ir zāles, kas satur aktīvo vielu siltuksimabu.

Siltuksimabs ir monoklonālā antivielā (noteikta veida olbaltumviela), kas organismā selektīvi saistās pie antigēna (mērķa olbaltumvielas), kuras nosaukums ir interleikīns-6 (IL-6).

Kādam nolūkam SYLVANT lieto

SYLVANT lieto multicentriskas Kastlemana slimības (*MCD*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vai cilvēka herpes vīrusa-8 (HHV-8) infekcijas. Multicentriska Kastlemana slimība izraisa labdabīgu audzēju (labdabīgu veidojumu) rašanos ķermeņa limfmezglos. Šīs slimības simptomi var būt arī nogurums, svīšana naktī, tirpšana un ēstgribas zudums.

Kā SYLVANT darbojas

Pacientiem ar *MCD* veidojas pārāk daudz IL-6, un uzskata, ka tas veicina noteiktu šūnu patoloģisku augšanu limfmezglos. Saistoties pie IL-6, siltuksimabs bloķē tā aktivitāti un aptur patoloģisko šūnu augšanu. Tas palīdz samazināt skarto limfmezglu izmēru un mazināt slimības simptomus, un tam vajadzētu palīdzēt Jums veikt parastās ikdienas aktivitātes.

2. Kas Jums jāzina pirms SYLVANT lietošanas

Nelietojiet SYLVANT šādos gadījumos:

- ja Jums ir smaga alerģija pret siltuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms SYLVANT lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums pašreiz ir infekcija – tas ir nepieciešams tāpēc, ka SYLVANT var mazināt Jūsu spēju reaģēt uz infekcijām vai cīnīties ar tām, un infekcijas var pastiprināties;
- Jums jāveic vai tuvākā laikā paredzēts veikt vakcināciju – dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt kopā ar SYLVANT;

- Jums ir augsts taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija) – SYLVANT var šo līmeni vēl paaugstināt. Ārsts var parakstīt Jums zāles šī traucējuma novēršanai;
- Jums ir kuņģa čūla vai divertikulīts, kas var paaugstināt kuņģa vai zarnu plīsuma (kuņģa-zarnu trakta perforācijas) risku. Šāda plīsuma rašanās pazīmes ir, piemēram, vēdersāpes ar pieaugošu intensitāti, slikta dūša, vēdera izejas izmaiņas un drudzis – ja Jums rodas tādas pazīmes, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- Jums ir aknu slimība, vai arī ir mainījušies aknu darbību raksturojošie asins analīžu rezultāti. Ārsts novēros Jūs un kontrolēs Jūsu aknu darbību.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms SYLVANT ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir smaga alerģiska reakcija infūzijas laikā vai pēc tās. Pazīmes ir šādas: apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta krūškurvī, sācoša elpošana, stiprs reibonis vai apreibuma sajūta, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas.

Infekcijas

Ārstēšanas laikā ar SYLVANT Jūs varat vieglāk inficēties.

Šīs infekcijas var būt nopietnas, piemēram, pneimonija vai asins saindēšanās (tā dēvētā “sepsē”).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ar SYLVANT rodas kādas infekcijas pazīmes. Tās ir klepus, gripai līdzīgi simptomi, slikta pašsajūta, sāra vai karsta āda, drudzis. Ārsts nekavējoties pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar SYLVANT.

Bērni un pusaudži

Nav zināms, vai SYLVANT var droši un efektīvi lietot šajā populācijā, tādēļ SYLVANT nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un SYLVANT

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Noteikti pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- teofilīns, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīns asiņu šķidrināšanai;
- ciklosporīns, ko lieto orgānu pārstādīšanas laikā un pēc tās;
- iekšķīgi lietojamie pretapaugļošanās līdzekļi, ko lieto, lai izsargātos no grūtniecības.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms SYLVANT ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- SYLVANT nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai SYLVANT var ietekmēt bērnu, grūtnieci vai ar krūti barojošu sievieti.
- Ārstēšanas laikā ar SYLVANT un vēl trīs mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Šajā laikā Jums jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.
- Dažos gadījumos, ja esat grūtniece un Jums jāārstē *MCD*, ārsts var ieteikt, ka ieguvums no SYLVANT lietošanas var atsvērt iespējamo risku vēl nedzimušam bērnam, tai skaitā paaugstinātu infekciju risku un noteiktu vakcīnu lietošanu bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā lietoja SYLVANT.
- Nav zināms, vai SYLVANT nonāk mātes pienā. Jums kopā ar ārstu jānolemj, vai turpināsiet lietot SYLVANT, vai arī barosiet bērnu ar krūti un pārtrauksiet lietot SYLVANT.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka SYLVANT varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus.

SYLVANT satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 0,8 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,09 mg/kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot SYLVANT

Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums SYLVANT tikai slimnīcā vai klīnikā.

- Ieteicamā deva ir 1 l miligrami uz kilogramu ķermeņa masas, ko lieto ik pēc trīs nedēļām.
- SYLVANT ievadīs “intravenozā infūzijā” (pilienvēidā vēnā – parasti rokas vēnā).
- To ievadīs lēnām, vienas stundas laikā.
- SYLVANT infūzijas laikā Jūs uzraudzīs, vai nerodas blakusparādības.
- Jūs saņemsiet ārstēšanu, līdz Jūs un Jūsu ārsts būsiat vienisprātis, ka tā vairs nerada ieguvumus.

Ja Jums SYLVANT ievadīts vairāk nekā noteikts

Šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk daudz. Ja uzskatāt, ka Jums ievadīts pārāk daudz SYLVANT, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medmātai. Nav zināms, kādas blakusparādības var izraisīt SYLVANT pārdozēšana.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar SYLVANT

Nepārtrauciet lietot SYLVANT bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmātai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas gadījumā iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat tālāk minētās blakusparādības, jo ārstēšana varētu būt jāpārtrauc.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- smaga alerģiska reakcija – iespējamās pazīmes var būt apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta krūškurvī, sāpoša elpošana, izteikts reibonis vai apreibuma sajūta, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas.

Citas iespējamās blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja pamanāt jebkuru no šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija);
- trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- nieze;
- izsitumi, niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- augsts taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru;
- nieru funkcionālo testu rezultātu patoloģiskas novirzes;
- roku, kāju, kakla vai sejas pietūkums;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpceļu infekcijas, piemēram, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcijas;
- urīnceļu infekcija;
- saaukstēšanās;

- sāpes kaklā;
- sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, aizcietējums, caureja, grēmas, čūlas (jēlumi) mutē, slikta dūša, vemšana;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- sāpes locītavā, rokā vai kājā;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts holesterīna līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt SYLVANT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet zāles, ja redzat tajās opalescējošas daļiņas vai svešķermeņus un/vai ja šķīdums pēc izšķīdināšanas ir mainījis krāsu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko SYLVANT satur

- Aktīvā viela ir siltuksimabs. Katrā vienreizējās lietošanas flakonā ir 100 mg siltuksimaba. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un saharoze.

SYLVANT ārējais izskats un iepakojums

- SYLVANT iepakots stikla flakonā, kurā ir balts pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).
- SYLVANT ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

2333 CB Leiden
Nīderlande

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

1. Izmantojiet aseptisku tehniku.
2. Aprēķiniet devu, kopējo nepieciešamo izšķīdinātā SYLVANT šķīduma tilpumu un nepieciešamo flakonu skaitu. Ieteicamā adata sagatavošanai ir 21. izmēra, 1½ collas adata (38 mm). Infūziju maisos (250 ml) jābūt 5% glikozes šķīdumam un tiem jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH) vai no poliolefīna (PO), vai no polipropilēna (PP), vai no polietilēna (PE). Var lietot arī pudeles no PE.
3. Ļaujiet SYLVANT flakonam(-iem) aptuveni 30 minūtēs sasilt līdz istabas temperatūrai (15°C līdz 25°C). SYLVANT sagatavošanas laikā jāatrodas istabas temperatūrā. Katra flakona saturs jāizšķīdina 5,2 ml vienreizējas lietošanas ūdenī injekcijām, lai iegūtu 20 mg/ml šķīdumu.
4. Flakonu ar pulveri un šķīdinātāju viegli pagroziet (NEDRĪKST KRATĪT, VIRPINĀT VAI ENERĢISKI GROZĪT), lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Saturu drīkst paņemt tikai tad, kad viss pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Pulverim ir jāizšķīst ātrāk kā 60 minūtēs. Pirms devas sagatavošanas pārbaudiet, vai flakonā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir opalescējošs vai redzamas svešas daļiņas un/vai mainījusies šķīduma krāsa.
5. Visu iegūto šķīdumu atšķaidiet līdz 250 ml ar sterilu 5% glikozes šķīdumu, atvelkot no 5% glikozes šķīduma 250 ml maisa izšķīdinātajam SYLVANT atbilstošu šķīduma tilpumu. Lēnām pievienojiet visu izšķīdinātā SYLVANT tilpumu 250 ml infūzijas maisā. Viegli samaisiet.
6. Izšķīdināto šķīdumu līdz pievienošanai intravenozā maisa saturam drīkst glabāt ne ilgāk par 2 stundām. Infūzija jāpabeidz 6 stundu laikā pēc izšķīdinātā šķīduma pievienošanas infūziju maisa saturam. Atšķaidītais šķīdums jāievada 1 stundas laikā, izmantojot ar PVH vai poliuretānu (PU), vai PE izklātas sistēmas ar 0,2 mikronu iekšējo poliētersulfona (PES) filtru. SYLVANT nesatur konservantus, tāpēc neizlietoto infūziju šķīduma daļu nedrīkst glabāt atkārtotai ievadīšanai.
7. Fizikālās-bioķīmiskās saderības pētījumi, lai pārbaudītu SYLVANT ievadīšanu kopā ar citām zālēm, nav veikti. Neievadiet SYLVANT infūzijā caur vienu intravenozo sistēmu kopā ar citām zālēm.
8. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisku zāļu izsekojamību, skaidri jānorāda lietoto zāļu oriģinālais nosaukums un sērijas numurs.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

SYLVANT 400 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

siltuximabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir SYLVANT un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SYLVANT lietošanas
3. Kā lietot SYLVANT
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SYLVANT
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir SYLVANT un kādam nolūkam to lieto

Kas ir SYLVANT

SYLVANT ir zāles, kas satur aktīvo vielu siltuksimabu.

Siltuksimabs ir monoklonālā antivielā (noteikta veida olbaltumviela), kas organismā selektīvi saistās pie antigēna (mērķa olbaltumvielas), kuras nosaukums ir interleikīns-6 (IL-6).

Kādam nolūkam SYLVANT lieto

SYLVANT lieto multicentriskas Kastlemana slimības (*MCD*) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) vai cilvēka herpes vīrusa-8 (HHV-8) infekcijas. Multicentriska Kastlemana slimība izraisa labdabīgu audzēju (labdabīgu veidojumu) rašanos ķermeņa limfmezglos. Šīs slimības simptomi var būt arī nogurums, svīšana naktī, tirpšana un ēstgribas zudums.

Kā SYLVANT darbojas

Pacientiem ar *MCD* veidojas pārāk daudz IL-6, un uzskata, ka tas veicina noteiktu šūnu patoloģisku augšanu limfmezglos. Saistoties pie IL-6, siltuksimabs bloķē tā aktivitāti un aptur patoloģisko šūnu augšanu. Tas palīdz samazināt skarto limfmezglu izmēru un mazināt slimības simptomus, un tam vajadzētu palīdzēt Jums veikt parastās ikdienas aktivitātes.

2. Kas Jums jāzina pirms SYLVANT lietošanas

Nelietojiet SYLVANT šādos gadījumos:

- ja Jums ir smaga alerģija pret siltuksimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms SYLVANT lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums pašreiz ir infekcija – tas ir nepieciešams tāpēc, ka SYLVANT var mazināt Jūsu spēju reaģēt uz infekcijām vai cīnīties ar tām, un infekcijas var pastiprināties;
- Jums jāveic vai tuvākā laikā paredzēts veikt vakcināciju – dažas vakcīnas nedrīkst ievadīt kopā ar SYLVANT;

- Jums ir augsts taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija) – SYLVANT var šo līmeni vēl paaugstināt. Ārsts var parakstīt Jums zāles šī traucējuma novēršanai;
- Jums ir kuņģa čūla vai divertikulīts, kas var paaugstināt kuņģa vai zarnu plīsuma (kuņģa-zarnu trakta perforācijas) risku. Šāda plīsuma rašanās pazīmes ir, piemēram, vēdersāpes ar pieaugošu intensitāti, slikta dūša, vēdera izejas izmaiņas un drudzis – ja Jums rodas tādas pazīmes, nekavējoties sazinieties ar ārstu;
- Jums ir aknu slimība, vai arī ir mainījušies aknu darbību raksturojošie asins analīžu rezultāti. Ārsts novēros Jūs un kontrolēs Jūsu aknu darbību.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms SYLVANT ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Alerģiskas reakcijas

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ir smaga alerģiska reakcija infūzijas laikā vai pēc tās. Pazīmes ir šādas: apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta krūškurvī, sācoša elpošana, stiprs reibonis vai apreibuma sajūta, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas.

Infekcijas

Ārstēšanas laikā ar SYLVANT Jūs varat vieglāk inficēties.

Šīs infekcijas var būt nopietnas, piemēram, pneimonija vai asins saindēšanās (tā dēvētā “sepsē”).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums ārstēšanas laikā ar SYLVANT rodas kādas infekcijas pazīmes. Tās ir: klepus, gripai līdzīgi simptomi, slikta pašsajūta, sāra vai karsta āda, drudzis. Ārsts nekavējoties pārtrauks Jūsu ārstēšanu ar SYLVANT.

Bērni un pusaudži

Nav zināms, vai SYLVANT var droši un efektīvi lietot šajā populācijā, tādēļ SYLVANT nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un SYLVANT

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmācai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Noteikti pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- teofilīns, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīns asiņu šķidrināšanai;
- ciklosporīns, ko lieto orgānu pārstādīšanas laikā un pēc tās;
- iekšķīgi lietojamie pretapaugļošanās līdzekļi, ko lieto, lai izsargātos no grūtniecības.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), pirms SYLVANT ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- SYLVANT nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai SYLVANT var ietekmēt bērnu, grūtnieci vai ar krūti barojošu sievieti.
- Ārstēšanas laikā ar SYLVANT un vēl trīs mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Šajā laikā Jums jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi.
- Dažos gadījumos, ja esat grūtniece un Jums jāārstē *MCD*, ārsts var ieteikt, ka ieguvums no SYLVANT lietošanas var atsvērt iespējamo risku vēl nedzimušam bērnam, tai skaitā paaugstinātu infekciju risku un noteiktu vakcīnu lietošanu bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā lietoja SYLVANT.
- Nav zināms, vai SYLVANT nonāk mātes pienā. Jums kopā ar ārstu jānolemj, vai turpināsiet lietot SYLVANT, vai arī barosiet bērnu ar krūti un pārtrauksiet lietot SYLVANT.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka SYLVANT varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot kādas iekārtas vai mehānismus.

SYLVANT satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 3,2 mg polisorbāte 80 katrā 400 mg flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,09 mg/kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā lietot SYLVANT

Ārsts vai medmāsa ievadīs Jums SYLVANT tikai slimnīcā vai klīnikā.

- Ieteicamā deva ir 1 l miligrami uz kilogramu ķermeņa masas, ko lieto ik pēc trīs nedēļām.
- SYLVANT ievadīs “intravenozā infūzijā” (pilienvēidā vēnā – parasti rokas vēnā).
- To ievadīs lēnām, vienas stundas laikā.
- SYLVANT infūzijas laikā Jūs uzraudzīs, vai nerodas blakusparādības.
- Jūs saņemsiet ārstēšanu, līdz Jūs un Jūsu ārsts būsiat vienisprātis, ka tā vairs nerada ieguvumus.

Ja Jums SYLVANT ievadīts vairāk nekā noteikts

Šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, tāpēc maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk daudz. Ja uzskatāt, ka Jums ievadīts pārāk daudz SYLVANT, nekavējoties pasakiet to ārstam vai medmāsai. Nav zināms, kādas blakusparādības var izraisīt SYLVANT pārdozēšana.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar SYLVANT

Nepārtrauciet lietot SYLVANT bez konsultēšanās ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šo zāļu lietošanas gadījumā iespējamās tālāk minētās blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat tālāk minētās blakusparādības, jo ārstēšana varētu būt jāpārtrauc.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- smaga alerģiska reakcija – iespējamās pazīmes var būt apgrūtināta elpošana, spiediena sajūta krūškurvī, sāpoša elpošana, izteikts reibonis vai apreibuma sajūta, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas.

Citas iespējamās blakusparādības

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja pamanāt jebkuru no šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- balto asins šūnu skaita samazināšanās (neitropēnija);
- trombocītu skaita samazināšanās (trombocitopēnija);
- nieze;
- izsitumi, niezoši izsitumi uz ādas (ekzēma);
- augsts taukvielu līmenis asinīs (hipertrigliceridēmija);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs, kas var izraisīt podagru;
- nieru funkcionālo testu rezultātu patoloģiskas novirzes;
- roku, kāju, kakla vai sejas pietūkums;
- paaugstināts asinsspiediens;
- elpceļu infekcijas, piemēram, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcijas;
- urīnceļu infekcija;
- saaukstēšanās;

- sāpes kaklā;
- sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā, aizcietējums, caureja, grēmas, čūlas (jēlumi) mutē, slikta dūša, vemšana;
- reiboņa sajūta;
- galvassāpes;
- sāpes locītavā, rokā vai kājā;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- augsts holesterīna līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt SYLVANT

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts marķējumā pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet zāles, ja redzat tajās opalescējošas daļiņas vai svešķermeņus un/vai ja šķīdums pēc izšķīdināšanas ir mainījis krāsu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko SYLVANT satur

- Aktīvā viela ir siltuksimabs. Katrā vienreizējās lietošanas flakonā ir 400 mg siltuksimaba. Pēc izšķīdināšanas šķīdums satur 20 mg siltuksimaba mililitrā.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80 un saharoze.

SYLVANT ārējais izskats un iepakojums

- SYLVANT iepakots stikla flakonā, kurā ir balts pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).
- SYLVANT ir pieejams iepakojumos pa 1 flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Šīs zāles paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

1. Izmantojiet aseptisku tehniku.
2. Aprēķiniet devu, kopējo nepieciešamo izšķīdinātā SYLVANT šķīduma tilpumu un nepieciešamo flakonu skaitu. Ieteicamā adata sagatavošanai ir 21. izmēra, 1½ collas adata (38 mm). Infūziju maisos (250 ml) jābūt 5% glikozes šķīdumam un tiem jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH) vai no poliolefīna (PO), vai no polipropilēna (PP), vai no polietilēna (PE). Var lietot arī pudeles no PE.
3. Ļaujiet SYLVANT flakonam(-iem) aptuveni 30 minūtēs sasilt līdz istabas temperatūrai (15°C līdz 25°C). SYLVANT sagatavošanas laikā jāatrodas istabas temperatūrā. Katra flakona saturs jāizšķīdina 20,0 ml vienreizējas lietošanas ūdenī injekcijām, lai iegūtu 20 mg/ml šķīdumu.
4. Flakonu ar pulveri un šķīdinātāju viegli pagroziet (NEDRĪKST KRATĪT, VIRPINĀT VAI ENERĢISKI GROZĪT), lai veicinātu pulvera izšķīšanu. Saturu drīkst paņemt tikai tad, kad viss pulveris ir pilnīgi izšķīdis. Pulverim ir jāizšķīst ātrāk kā 60 minūtēs. Pirms devas sagatavošanas pārbaudiet, vai flakonā nav cietu daļiņu un vai nav mainījusies krāsa. Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir opalescējošs vai redzamas svešas daļiņas un/vai mainījusies šķīduma krāsa.
5. Visu iegūto šķīdumu atšķaidiet līdz 250 ml ar sterilu 5% glikozes šķīdumu, atvelkot no 5% glikozes šķīduma 250 ml maisa izšķīdinātajam SYLVANT atbilstošu šķīduma tilpumu. Lēnām pievienojiet visu izšķīdinātā SYLVANT tilpumu 250 ml infūzijas maisā. Viegli samaisiet.
6. Izšķīdināto šķīdumu līdz pievienošanai intravenozā maisa saturam drīkst glabāt ne ilgāk par 2 stundām. Infūzija jāpabeidz 6 stundu laikā pēc izšķīdinātā šķīduma pievienošanas infūziju maisa saturam. Atšķaidītais šķīdums jāievada 1 stundas laikā, izmantojot ar PVH vai poliuretānu (PU), vai PE izklātas sistēmas ar 0,2 mikronu iekšējo poliētersulfona (PES) filtru. SYLVANT nesatur konservantus, tāpēc neizlietoto infūziju šķīduma daļu nedrīkst glabāt atkārtotai ievadīšanai.
7. Fizikālās-bioķīmiskās saderības pētījumi, lai pārbaudītu SYLVANT ievadīšanu kopā ar citām zālēm, nav veikti. Neievadiet SYLVANT infūzijā caur vienu intravenozo sistēmu kopā ar citām zālēm.
8. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisku zāļu izsekojamību, skaidri jānorāda lietoto zāļu oriģinālais nosaukums un sērijas numurs.