

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks ühekordselt kasutatav vial sisaldab 100 mg siltuksimabi (*siltuximabum*) infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit. Valmislahus sisaldab 20 mg siltuksimabi ühes milliliitris.

### SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

Üks ühekordselt kasutatav vial sisaldab 400 mg siltuksimabi (*siltuximabum*) infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit. Valmislahus sisaldab 20 mg siltuksimabi ühes milliliitris.

Siltuksimab on kimäärne (inimese-hiire) monoklonaalne immunoglobuliin G1κ (IgG1κ) antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja (CHO) rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Külmkuivatatud valge pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

SYLVANT on näidustatud hulgakordelise Castlemani tõvega (MCD, *multicentric Castleman's disease*) täiskasvanud patsientide raviks, kes on inimese immuunpuudulikkuse viirus (HIV)-negatiivsed ja inimese herpesviirus-8 (HHV-8)-negatiivsed.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit tohib manustada vastava väljaõppega meditsiinitöötaja asjakohase arstliku järelevalve all.

#### Annustamine

Siltuksimabi soovitatav annus on 11 mg/kg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul. Infusiooni korratakse iga 3 nädala järel kuni ravivastuse kadumiseni.

#### *Ravikriteeriumid*

Esimese 12 kuu jooksul tuleb enne iga SYLVANT'i annuse manustamist teostada laboratoorsed hematoloogilised analüüsid; seejärel tehakse vereanalüüse iga kolmanda annustamistsükli järel. Kui patsiendi analüüsitulemused ei vasta tabelis 1 esitatud ravikriteeriumitele, peab raviarst enne infusiooni manustamist kaaluma ravi edasilükkamist. Annuste vähendamine ei ole soovitatav.

**Tabel 1. Ravikriteeriumid**

<b>Laboratoorne näitaja</b>	<b>Nõutav väärtus enne SYLVANT'i esmakordset manustamist</b>	<b>Korduvravi kriteerium</b>
Neutrofiilide absoluutarv	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombotsüütide arv	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobiin <sup>a</sup>	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)

<sup>a</sup> SYLVANT võib suurendada hemoglobiini sisaldust MCD patsientidel.

Kui patsiendil on raske infektsioon või mis tahes raske mitte-hematoloogiline toksilisus, tuleb SYLVANT-ravi katkestada. Pärast patsiendi paranemist jätkatakse ravi samade annustega.

Kui patsiendil tekib seoses infusiooniga raske infusiooniga seotud reaktsioon, anafülaksia, raske allergiline reaktsioon või tsütokiinide vabanemise sündroom, siis ei tohi SYLVANT'i talle ka edaspidi enam manustada. Kui esimese 48 nädala jooksul on annuse manustamine ravi toksiliste kõrvaltoimete tõttu edasi lükatud rohkem kui 2 korral, tuleb kaaluda ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad patsiendid*

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud farmakokineetikas või ohutusprofiilis suuri vanusest tingitud erinevusi. Annuste kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Neeru- ja/või maksakahjustus*

Siltuksimabi farmakokineetikat neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Siltuksimabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 17 aastat või nooremad ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Siltuksimabi peab manustama intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Raske ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, tuleb selgelt dokumenteerida manustatud ravimpreparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number.

### Samaaegsed ägedad tõsised infektsioonid

Kõik infektsioonid, sh lokaliseerunud infektsioonid, peavad olema välja ravitud enne SYLVANT'i manustamist. Kliiniliste uuringute ajal täheldati tõsiseid infektsioone, sh pneumoonia ja sepsis (vt lõik 4.8).

Kliinilises uuringus täheldati hüpoglobulineemiat 4...11,3% patsientidest.

MCD uuringus (uuring 1) täheldati üld-IgG, IgA või IgM taseme langust allapoole normi piiri 4...11% patsientidest.

Kõigist SYLVANT'i kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel esines kliiniliselt oluline infektsioon, sh patsiendid, kes teadaolevalt olid B-hepatiidi pinnaantigeeni suhtes positiivsed. Kahel

juhul on teatatud B-hepatiidi reaktiveerumisest hulгимüeloomiga patsientidel, kellele manustati SYLVANT'i samaaegselt suurte deksametasooni annuste, bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga.

SYLVANT võib varjata ägeda põletiku nähtusid ja sümptomeid, sh pärsib palavikku ja ägeda faasi reagente (nt C-reaktiivne valk (CRV)). Seetõttu peab raviarst väga hoolikalt jälgima ravitava patsiendi seisundit, et avastada võimalikud tõsised infektsioonid.

#### Vaktsineerimised

SYLVANT-ravi ajal ja 4 nädala jooksul enne ravi alustamist ei tohi manustada nõrgestatud elusvaktsiine, sest kliiniline ohutus ei ole tõestatud.

#### Lipiidide näitajad

SYLVANT-ravi saanud patsientidel on esinenud triglütseriidide ja kolesterooli (lipiidide näitajad) taseme tõusu (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kehtivatele kliinilistele ravijuhistele.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

SYLVANT'i intravenoosse infusiooni ajal tekkinud kergeid kuni mõõdukaid infusioonireaktsioone saab leevendada infusioonikiiruse vähendamise või infusiooni peatamise teel. Kui reaktsioon taandub, võib kaaluda infusiooni jätkamist väikesel infusioonikiirusel ning antihistamiinsete preparaatide, atseetaminofeeni ja kortikosteroidide terapeutiliste annuste manustamist. Kui nende meetmete rakendamise järel esineb patsiendil siiski infusiooni talumatus, tuleb SYLVANT'i manustamine peatada. Kui patsiendil tekib infusiooni ajal või järel raske infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon (nt anafülaksia), peab ravi lõpetama. Raskete infusioonireaktsioonide ravi toimub vastavalt reaktsiooni nähtudele ja sümptomitele. Juhuks kui tekib anafülaksia, peavad olema kättesaadavad sobivad ravimid ja vajalike oskustega personal (vt lõik 4.8).

#### Maliigsus

Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada maliigsete protsesside arenemise riski. Senine piiratud kogemus siltuksimabi kasutamisel ei osuta maliigsuse riski suurenemisele.

#### Seedetrakti perforatsioon

Siltuksimabi kliinilistes uuringutes on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, kuid MCD uuringutes seda ei esinenud. Ravimit tuleb kasutada ettevaatusega, kui patsiendil on suurenenud risk seedetrakti perforatsiooni tekkeks. Seedetrakti perforatsioonile viitavate või kaasnevate sümptomite avaldumisel tuleb patsiendi seisundit koheselt hinnata.

#### Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on pärast ravi SYLVANT'iga teatatud maksa transaminaaside aktiivsuse või teiste maksafunktsiooni analüüsides, näiteks bilirubiinitaseme mõõduvatest või vahelduvatest, kergetest kuni mõõdukatest suurenemistest. Teadaoleva maksakahjustusega, samuti transaminaaside aktiivsuse või bilirubiinitaseme tõusuga patsiente, kes saavad ravi SYLVANT'iga, tuleb jälgida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Mittekliinilistes uuringutes on näidatud, et interleukiin-6 (IL-6) vähendab tsütokroom P450 (CYP450) aktiivsust. Bioaktiivse IL-6 sidumine siltuksimabi poolt võib põhjustada CYP450 substraatide metabolismi suurenemist, sest CYP450 ensümaatiline aktiivsus normaliseerub. Seetõttu tuleb siltuksimabi manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraatidega arvestada võimalusega, et CYP450 radade muutumise tõttu võib olla muutunud ka nende ravimite terapeutiline ja toksiline toime. Siltuksimab-ravi alustamisel või lõpetamisel on soovitatav patsientidel, keda ravitakse samaaegselt ravimpreparaatidega, mis on kitsa terapeutilise indeksiga CYP450 substraadid, jälgida ravimi toimet (nt varfariini puhul) või kontsentratsiooni (nt tsüklosporiin või teofülliin). Vastavalt vajadusele peab kohandama samaaegsete ravimpreparaatide annust. Siltuksimabi mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele võib püsida veel mitu nädalat pärast ravi lõpetamist. Raviarst peab

olema ettevaatlik ka siis, kui siltuksimabi manustatakse koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja mille efektiivsuse vähenemisel võivad olla soovimatud tagajärjed (nt suukaudsed kontratseptiivid).

#### Lapsed

Koostoitmete uuringuid ei ole selles vanuserühmas läbi viidud.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad nii ravi ajal kui ka 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

#### Rasedus

Puuduvad andmed siltuksimabi kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed siltuksimabiga ei ole näidanud kahjulikku toimet rasedusele või embrüofetaalsele arengule (vt lõik 5.3).

Siltuksimabi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Siltuksimabi tohib rasedatele manustada üksnes juhul kui kasu kaalub selgelt üles riskid.

Sarnaselt teistele immunoglobuliin G antikehadele läbib ka siltuksimab platsentaarbarjääri, nagu on näidanud uuringud ahvidel. Seetõttu võib imikutel, kelle emad said raseduse ajal raviks siltuksimabi, olla suurem infektsioonirisk ning sellistele lastele elusvaktsiinide manustamisel on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas siltuksimab eritub inimese rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või siltuksimab-ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Siltuksimabi mõju fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Olemasolevate kliiniliste andmete alusel puuduvad viited, et siltuksimab-ravi võiks mõjutada fertiilsust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Siltuksimabil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Castlemani tõve (CD, *Castleman's disease*) kliinilistes uuringutes kõige sagedamini esinenud ravimi kõrvaltoimeteks (> 20%-l siltuksimab-ravi saanud patsientidest) olid infektsioonid (sh ülemiste hingamisteede infektsioonid), kihelus, lööve, liigesevalu ja kõhulahtisus. Kõige tõsisem siltuksimabi kasutamisega seotud kõrvaltoime oli anafülaktiline reaktsioon.

Ohutuse hindamise üldiseks aluseks olid andmed, mis koguti kõigilt siltuksimabi monoterapiat saanud patsientidelt (n = 370).

Tabelis 2 on kajastatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus, mis tuvastati 87 MCD diagnoosiga patsiendil (Uuring 1, Uuring 2 ja Uuring 3), keda raviti soovitatava annusega 11 mg/kg iga 3 nädala järel (üksikasjad on esitatud lõigus 5.1).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimeid, mida täheldati MCD diagnoosiga patsientidel, keda raviti siltuksimabi soovitatava annusega 11 mg/kg iga 3 nädala järel. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassile ja järgmistele esinemissageduste kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage

( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 2. Kõrvaltoimed MCD kliinilistes uuringutes siltuksimab-ravi saanud patsientidel<sup>a</sup>**

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<b><i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i></b>	
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, nasofarüngiit
<b><i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i></b>	
Väga sage	Neutropeenia, trombotsütopeenia
<b><i>Immuunsüsteemi häired</i></b>	
Sage	Anafülaktiline reaktsioon
<b><i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i></b>	
Väga sage	Hüpertriglütserideemia, hüperurikeemia
Sage	Hüperkolesteroleemia
<b><i>Närvisüsteemi häired</i></b>	
Väga sage	Pearinglus, peavalu
<b><i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i></b>	
Väga sage	Orofarüngeaalne valu
<b><i>Vaskulaarsed häired</i></b>	
Väga sage	Hüpertensioon
<b><i>Seedetrakti häired</i></b>	
Väga sage	Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suuhaavandid
<b><i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i></b>	
Väga sage	Lööve, kihelus, ekseem
<b><i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i></b>	
Väga sage	Liigesevalu, jäsemete valu
<b><i>Neerude ja kuseteede häired</i></b>	
Väga sage	Neerukahjustus
<b><i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i></b>	
Väga sage	Lokaliseerunud turse
<b><i>Uuringud</i></b>	
Väga sage	Kehakaalu suurenemine

<sup>a</sup> Kõik CD diagnoosiga patsiendid said ravi siltuksimabi soovitatava annusega 11 mg/kg iga 3 nädala järel (sh ristuvalt üleviidud patsiendid (N = 87).

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes kaasnes siltuksimabi kasutamisel infusiooniga seotud reaktsioone või ülitundlikkusreaktsioone 5,1%-l (raskeid reaktsioone 0,8%-l) siltuksimabi monoterapiat saanud patsientidest.

MCD diagnoosiga patsientide pikaajalise ravi jooksul siltuksimabiga soovitatavas annuses 11 mg/kg iga 3 nädala järel oli infusioonireaktsioonide või ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus 6,3% (rasked reaktsioonid: 1,3%).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud kliinilistes uuringutes. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ning rakendada otsekohe sobivat sümptomaatilist ravi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC11.

#### Toimemehhanism

Siltuksimab on inimese-hiire kimäärne monoklonaalne antikeha, mis moodustab suure afiinsusega stabiilseid ühendeid inimese IL-6 lahustuvate bioaktiivsete vormidega. Siltuksimab hoiab ära inimese IL-6 seondumise nii lahustuvatele kui ka membraanseoselistele IL-6 retseptoritele (IL-6R), seeläbi pärssides raku pinnal heksameerse signaalühendi moodustumist gp130-ga. Interleukiin-6 on pleiotroopne põletikueelne tsütokiin, mida toodavad mitut tüüpi rakud, sh T-rakud ja B-rakud, lümfotsüüdid, monotsüüdid ja fibroblastid, aga ka maliigsed rakud. IL-6 puhul on näidatud, et see osaleb erinevates normaalsetes füsioloogilistes protsessides nagu immunoglobuliini sekretsiooni indutseerimine, akuutse faasi valgusünteesi käivitamine maksas, hematopoeetilise prekursor-raku proliferatsiooni ja diferentseerumise stimuleerimine. IL-6 ületootmist krooniliste põletikuliste haiguste ja maliigsete protsesside puhul on seostatud aneemia ja kahheksiaga ning on oletatud, et see mängib CD diagnoosiga patsientidel kesket rolli plasmarakkude proliferatsiooni juhtimisel ning süsteemsete ilmingute tekkimisel.

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* pärssis siltuksimab annus-sõltuvalt IL-6-sõltuva hiire plasmatsütoomi rakuliini kasvu vastusena inimese IL-6-le. Inimese hepatoomi rakukultuurides pärssis siltuksimab annus-sõltuvalt akuutse faasi proteiini seerumi amüloid A sünteesi stimuleerimist IL-6 poolt. Sarnaselt pärssis siltuksimab annus-sõltuvalt ka immunoglobuliin M valgu tootmist inimese Burkitti lümfoomi B-rakkudes vastusena IL-6-le.

#### Biomarkerid

On hästi tõestatud, et IL-6 aktiveerib C-reaktiivse valgu (CRV) sünteesimist ägedas faasis. Siltuksimabi toimemehhanism põhineb IL-6 bioaktiivse toime neutraliseerimisel, mida kaudselt peegeldab CRV väärtuste vähenemine. MCD ravi siltuksimabiga põhjustab kiiret ja püsivat CRV kontsentratsiooni vähenemist seerumis. Farmakodünaamilise markerina ei tohi kasutada IL-6 seerumi- või plasmakontsentratsioonide raviaegset määramist, sest siltuksimabi neutraliseeriv mõju antikeha-IL-6 kompleksidele häirib praegu kasutatavaid immunoloogilisi IL-6 kvantitatiivseid meetodeid.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Uuring 1*

II faasi mitmerahvuselise randomiseeritud (2:1) topeltpimed ja platseebokontrolliga uuringu eesmärgiks oli hinnata siltuksimabi (11 mg/kg iga 3 nädala järel) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga, kombineeritult parima toetava raviga MCD diagnoosiga patsientidel. Ravi jätkati kuni ravivastuse kadumiseni (defineeriti haiguse progresseerumisena, mis avaldus sümptomite tugevnemise, radioloogilise progresseerumise või sooritusvõime halvenemisenä) või kuni talumatu toksilise toime avaldumiseni. Uuringu käigus randomiseeriti ja raviti kokku 79 väljendunud sümptomaatikaga MCD diagnoosiga patsienti. Patsientide keskmine vanus oli siltuksimabi harus 47 aastat (vahemikus 20...74) ja platseeboharus 48 aastat (vahemikus 27...78). Platseeborühmas oli rohkem meessoost patsiente (85% platseebo- vs. 56% siltuksimabi rühmas). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor (0/1/2) oli siltuksimabi harus 42%/45%/13% ja platseebo harus 39%/62%/0%. Uuringu alghetkel oli eelnevalt süsteemset MCD ravi saanud patsientide osakaal siltuksimabi harus 55% ja platseeboharus 65% ning 30% siltuksimabi haru patsientidest ja 31% platseeboharu

patsientidest kasutas kortikosteroide. Histoloogilised alatüübid olid mõlemas raviharus sarnased: hüaliinvaskulaarne alatüüp 33%, plasmotsütaarne alatüüp 23% ja sega-alatüüp 44% patsientidest. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli püsiv tuumori ja sümptomaatiline ravivastus, mis defineeriti vastavalt kui sõltumatul hindamisel tuvastatud tuumori ravivastus ja prospektiivselt kogutud MCD sümptomite täielik taandumine või stabiliseerumine vähemalt 18 nädala jooksul ilma ravivastuse kadumiseta.

Uuringus 1 täheldati statistiliselt olulist erinevust sõltumatult hinnatud püsiva sümptomaatilise ja tuumori ravivastuse määras siltuksimabi raviharus võrreldes platseeboharuga (vastavalt 34% vs. 0%; 95% CI: 11,1; 54,8;  $p = 0,0012$ ). Nii sõltumatul kui ka uurijapoolsel hindamisel oli üldise tuumori ravivastuse hindamise aluseks modifitseeritud Cheson'i kriteerium.

Uuringust 1 saadud kõige olulisemad efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 3.

**Tabel 3. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus 1**

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Siltuksimab+BSC *	Platseebo+BSC	P-väärtus <sup>a</sup>
<b>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</b>			
Püsiv sümptomaatiline ja tuumori ravivastus (sõltumatul hindamisel)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Teised efektiivsuse tulemusnäitajad</b>			
Püsiv sümptomaatiline ja tuumori ravivastus (uurija hindamisel)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Parim tuumori ravivastus (sõltumatul hindamisel)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Parim tuumori ravivastus (uurija hinnangul)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Aeg ravivastuse kadumiseni	Ei saanud	134 päeva	0,0084; HR 0,418
Hemoglobiini tõus > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. nädalal/hinnatava hemoglobiini ravivastusega populatsioon	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Sümptomaatilise ja tuumori ravivastuse kestus (päevades) - sõltumatul hindamisel; mediaan (minimaalne, maksimaalne)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	Andmed puuduvad <sup>c</sup>	Andmed puuduvad
Kestev täielik sümptomaatiline ravivastus <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Kestva täieliku sümptomaatilise ravivastuse kestus (päevades) mediaan (minimaalne, maksimaalne)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	Andmed puuduvad	Andmed puuduvad

\* Parim toetusravi (BSC, *Best Supportive Care*)

<sup>a</sup> Kohandatud kortikosteroide kasutamisele randomiseerimise hetkel

<sup>b</sup> Esmasel analüüsil jäeti välja 19 sümptomaatilise ja tuumori ravivastusega isikut 20-st, sest nende ravivastus kestis veel

<sup>c</sup> Andmed puuduvad, sest platseeborühmas puudusid ravivastusega isikud, mistõttu ravivastuse kestust ei ole võimalik hinnata

<sup>d</sup> Täielik sümptomaatiline ravivastus defineeriti kui MCD sümptomite üldskoori 100%-line vähenemine, mis püsis enne ravivastuse kadumist vähemalt 18 nädala jooksul

<sup>e</sup> Analüüsist jäeti välja 11 täieliku sümptomaatilise ravivastusega isikut 13-st, sest nende ravivastus kestis veel

Andmed MCD-ga seotud nähtude ja sümptomite kohta koguti prospektiivselt. Kõigi sümptomite koguskoor („MCD-ga seotud sümptomite üldskoor“) summeerib MCD-ga seotud nähtude ja sümptomite [üldised MCD-ga seotud (väsimus, halb enesetunne, hüperhidroos, öine higistamine, palavik, kehakaalu langus, isutus, kasvajavalu, düspnoe ja kihelus) ja autoimmuunsus, vedelikupeetus, neuropaatia ning nahakahjustused] raskusastmed (NCI-CTCAE raskusaste). Seejärel arvutati iga tsükli kohta MCD-ga seotud nähtude ja sümptomite protsentuaalne muutus võrreldes ravieelsega ja MCD-ga seotud sümptomite üldskoor. Täielik sümptomite leevendumine defineeriti kui ravieelse MCD-ga seotud sümptomite üldskoori 100%-line vähenemine, mis püsis enne ravivastuse kadumist vähemalt 18 nädala jooksul.



Hemoglobiini ravivastus defineeriti kui hemoglobiini väärtuse tõus ravieelsega võrreldes  $\geq 15$  g/l (0,9 mmol/l) 13. nädalal. Siltuksimabi harus täheldati platseeboharuga võrreldes statistiliselt olulist erinevust hemoglobiini ravivastuses (vastavalt 61,3% vs. 0%;  $p = 0,0002$ ).

#### Alarühmade analüüsid

Primaarsete ja sekundaarsete tulemusnäitajate analüüsil erinevates alarühmades, sh vanus (< 65-aastased ja  $\geq 65$ -aastased); rass (valge, mitte-valge); piirkond (Põhja-Ameerika, Euroopa, Kesk-Ida ja Aafrika ning Aasia-Vaikne ookean); ravieelne kortikosteroidide kasutamine (jah või ei); eelnev ravi (jah või ei); MCD histoloogia (plasmaatiline või segatüüpi histoloogia) leiti üheselt parem ravitulemus siltuksimabi harus, erandiks oli hüaliinvaskulaarne alarühm, milles ükski patsient ei saavutanud esmase tulemusnäitaja definitsioonile vastavat tulemust. Hüaliinvaskulaarses alarühmas täheldati siltuksimabi harus paremat püsivat ravitulemust kõigi suuremate sekundaarsete tulemusnäitajate lõikes. Valitud efektiivsustulemused uuringu 1 hüaliinvaskulaarses alarühmas on kokku võetud tabelis 4.

**Tabel 4. Valitud efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu 1 hüaliinvaskulaarses alarühmas**

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Siltuksimab+BSC*	Platseebo+BSC	95% CI <sup>a</sup>
<b>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</b>			
Püsiv sümptomaatiline ja tuumori ravivastus (sõltumatul hindamisel)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	ei ole asjakohane <sup>b</sup>
<b>Teised efektiivsuse tulemusnäitajad</b>			
Püsiv sümptomaatiline ja tuumori ravivastus (uurija hindamisel)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Parim tuumori ravivastus (sõltumatul hindamisel)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Parim tuumori ravivastus (uurija hinnangul)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Aeg ravivastuse kadumiseni	206 päeva	70 päeva	(0,17; 1,13) <sup>c</sup>
Hemoglobiini tõus > 15 g/l (0,9 mmol/l) 13. nädalal /hinnatava hemoglobiini ravivastusega populatsioon	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Kestev täielik sümptomaatiline ravivastus <sup>d</sup>	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

\* Parim toetusravi (BSC, *Best Supportive Care*)

<sup>a</sup> 95% usaldusintervall proportsionaalsete erinevuste hindamiseks

<sup>b</sup> Ei ole asjakohane - ravivastuse puudumise tõttu ei ole alust kasutada 95% usaldusintervalli

<sup>c</sup> 95% usaldusintervall riskimäära hindamiseks

<sup>d</sup> Täielik sümptomaatiline ravivastus defineeriti kui MCD sümptomite üldskoori 100%-line vähenemine, mis püsis enne ravivastuse kadumist vähemalt 18 nädala jooksul

#### Uuring 2

Lisaks uuringule 1 on olemas ka andmed CD diagnoosiga patsientide kohta, mis on saadud üheharulisest I faasi uuringust (Uuring 2). Selles uuringus sai siltuksimab-ravi 37 CD diagnoosiga patsienti (35-l patsiendil oli MCD). 16-st MCD patsiendist, kes said raviks 11 mg/kg iga 3 nädala järel, oli sõltumatu hinnangu alusel üldise tuumori ravivastuse määr 43,8%, kusjuures 6,3%-l oli täielik ravivastus. Kõik tuumori ravivastused püsisid > 18 nädalat. Selles uuringus osalenud 35-st MCD patsiendist oli 16-l haiguse hüaliinvaskulaarne alatüüp; 31% neist patsientidest olid eelnevalt saavutanud kiiritusraviga ravivastuse (sõltumatu ülevaate alusel) ja 88%-l esines protokollil alusel määratletud kliiniliselt kasulik ravivastus.

#### Uuring 3

Avatud mitmekeskuselises mitterandomiseeritud II faasi uuringus hinnati siltuksimabi pikendatud ravi ohutust ja efektiivsust 60-l MCD diagnoosiga patsiendil, kes eelnevalt osalesid uuringus 1 (41 patsienti) või uuringus 2 (19 patsienti). Siltuksimab-ravi kestuse mediaan oli 5,52 aastat (vahemikus 0,8 kuni 10,8 aastat); rohkem kui 50% patsientidest said ravi siltuksimabiga  $\geq 5$  aastat. Pärast jälgimisperioodi, mille kestuse mediaan oli 6 aastat, ei olnud surnud ükski patsient 60-st ning haigus allus jätkuvalt ravile 58 patsiendil 60-st.

### Suurim koguannus kliinilistes uuringutes

Suurim kogus siltuksimabi annuse kohta, mis siiani on kliinilistes uuringutes manustatud, oli 2190 mg (11 mg/kg).

### Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada siltuksimabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta CD näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Siltuksimabi esmakordse kasutamise järgselt (annusevahemikus 0,9 kuni 15 mg/kg) suurenes aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja maksimaalne kontsentratsioon seerumis ( $C_{max}$ ) annus-proportsionaalsel viisil. Kliirens (CL) ei sõltunud annuse suuruselt. Pärast ühekordse annuse manustamist soovitatava annustamisskeemi alusel (11 mg/kg üks kord iga 3 nädala järel) oli kliirensi väärtus  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg ööpäevas ja poolväärtusaeg oli  $16,3 \pm 4,2$  päeva. Pärast korduvate annuste manustamist soovitatavas annuses leiti, et siltuksimabi kliirens on ajas muutuv ning süsteemne akumulatsioon on mõõdukas (akumulatsiooni indeks 1,7). Kooskõlas esimese annuse manustamise järgse poolväärtusajaga saavutas ravimi kontsentratsioon seerumis tasakaaluseisundi kuuendaks manustamiskorraks (infusioonide vahelised intervallid olid 3 nädalat), kusjuures keskmised ( $\pm$  SD) tipp- ja minimaalsed kontsentratsioonid olid vastavalt  $332 \pm 139$  ja  $84 \pm 66$  µg/ml.

### Immunogeensus

Sarnaselt kõigile terapeutilistele proteiinidele on võimalik ravimivastaste antikehade tekkimine (immunogeensus). Siltuksimabi immunogeensusust on hinnatud antigeeni ensüümvahendatud immuunanalüüsi (EIA) ja elektrokemiluminesents (ECL) -põhise immuunanalüüsi (ECLIA) meetodidel.

Kliinilistes uuringutes, mis hõlmasid monoterapia ja kombineeritud ravi uuringuid, koguti analüüsimaterjal siltuksimabi-vastaste antikehade testimiseks kokku 432-lt patsiendilt; 189 patsiendil testiti vähemalt ühte proovimaterjali ravimi suhtes kõrgtundliku ECLIA testiga. Tuvastatavate siltuksimabivastaste antikehade esinemissagedus oli kokku 0,9% (4/432) ja patsientidel, kellel testiti vähemalt ühte proovimaterjali ravimi suhtes kõrgtundliku ECLIA testiga 2,1% (4/189). Edasised immunogeensususe analüüsid viidi läbi kõigi positiivsete proovimaterjalidega, mis pärinesid 4-lt tuvastatavate siltuksimabivastaste antikehadega patsiendilt. Ühelgi neist patsientidest ei esinenud neutraliseerivaid antikehasid. Patsientide puhul, kellel tekkisid siltuksimabivastased antikehad, ei leitud tõendeid, mis viitaksid ohutuse või efektiivsuse profiili muutumisele.

### Patsientide erirühmad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi ristuvad uuringud tuginesid 378 patsiendilt kogutud andmetele. Neil patsientidel oli erinev haiguspilt ning nad said siltuksimabi monoterapiat annusevahemikus 0,9 kuni 15 mg/kg. Analüüsi käigus võeti arvesse erinevate kaasnevate tegurite mõju siltuksimabi farmakokineetikale.

Siltuksimabi kliirens suurenes koos kehakaaluga; annuse kohandamine ei ole siiski vajalik, sest ravimi manustamine toimubki mg/kg alusel. Järgmised tegurid ei avaldanud siltuksimabi kliirensile kliinilist mõju: sugu, vanus ja rahvus. Siltuksimabi-vastaste antikehade staatust ei uuritud, sest siltuksimabi-vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide arv ei olnud piisav.

### Eakad

Demograafiliste omaduste mõju hindamiseks analüüsiti siltuksimabi populatsiooni farmakokineetikat. Tulemused ei näidanud erilisi muutusi siltuksimabi farmakokineetikas üle 65-aastastel patsientidel võrreldes patsientidega, kes olid 65-aastased või nooremad.

### Neerukahjustus

Ametlikke uuringuid neerukahjustuse mõju kohta siltuksimabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Patsientidel, kelle ravieelne kalkuleeritud kreatiniini kliirensi väärtus oli 12 ml/min või suurem, ei

täheldatud olulist mõju siltuksimabi farmakokineetikale. Uuringuandmed saadi neljalt raske neerukahjustusega patsiendilt (kreatiniini kliirens 12 kuni 30 ml/min).

#### *Maksakahjustus*

Ametlikke uuringuid maksakahjustuse mõju kohta siltuksimabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Patsientidel, kelle ravieelnealaniintransaminaasi väärtus ulatus kuni 3,7 korda üle normi ülemise piiri, ravieelne albumiini väärtus jäi vahemikku 15 kuni 58 g/l ja ravieelne bilirubiini tase jäi vahemikku 1,7 kuni 42,8 mg/dl, ei täheldatud olulist mõju siltuksimabi farmakokineetikale.

#### Lapsed

Siltuksimabi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Siltuksimabiga läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes noortel *Cynomolgus* ahvidel annustes 9,2 ja 46 mg/kg nädalas (mis annab kuni 22 korda suurema ekspositsiooni võrreldes patsiendiga, kellele manustatakse annus 11 mg/kg iga 3 nädala järel) ei täheldatud mingeid toksilisusele viitavaid nähtusid. Uuringus täheldati T-rakk-sõltuva antikehavastuse kergest nõrgenemist ja põrna germinaalsete tsentrite mõõtmete vähenemist pärast *Keyhole* meriteo hemotsüaniiniga (KLH) immuniseerimist. Seda peeti IL-6 inhibeerimise farmakoloogiliseks tulemuseks, mis ei oma toksikoloogilist tähendust.

Siltuksimab (9,2 ja 46 mg/kg nädalas) ei põhjustanud mingeid toksilisi toimeid *Cynomolgus* ahvide reproduktiivorganites. Pärast ravimi subkutaanset manustamist hiirtele koos hiirte IL-6-vastaste monoklonaalsete antikehadega ei täheldatud mingeid mõjusid isas- või emasloomade viljakusele.

Embrüofetaalse arengu uuringus, milles manustati siltuksimabi intravenoosselt tiinetele *Cynomolgus* ahvidele (gestatsiooni päevadel 20...118) annustes 9,2 ja 46 mg/kg nädalas, ei täheldatud toksilist toimet emale ega lootele. Siltuksimab läbis tiinuse ajal platsentat ning 140. gestatsioonipäeval olid siltuksimabi kontsentratsioonid loote seerumis sarnased kontsentratsioonidele emaslooma seerumis. 140. gestatsioonipäeva loodete lümfoidkoe histopatoloogilisel analüüsil ei leitud immuunsüsteemi arengu kõrvalekalletele viitavaid morfoloogilisi erisusi.

Siltuksimabiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid närilistel. Siltuksimabi ja teiste IL-6 inhibiitoritega teostatud uuringute andmetel võib väita, et siltuksimabi kartsinogeenne potentsiaal on väike. Samas on teada, et IL-6 inhibiitorid võivad pärssida immuunvastust, immuunsüsteemi valvsust ning vähendada tuvastatud kasvajate vastast kaitset. Seega ei saa täielikult välistada suurenenud kalduvust teatud kasvajate tekkeks.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Histidiin  
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat  
Polüsorbaat 80  
Sahharoos

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

4 aastat

### Pärast lahustamist ja lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril (vt lõik 6.6).

Kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist 8 ml viaal, millel on elastomeerkork ja eemaldatava kattega alumiiniumkaas. Viaalis on 100 mg siltuksimabi. Pakendi suurus: 1 viaal.

#### SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

I tüüpi klaasist 30 ml viaal, millel on elastomeerkork ja eemaldatava kattega alumiiniumkaas. Viaalis on 400 mg siltuksimabi. Pakendi suurus: 1 viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

See ravimpreparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

- Rakendada tuleb aseptilist tehnikat
- Arvutage välja ravimi annus, vajalik manustamiskõlbliku SYLVANT'i lahuse kogumaht ning vajalik viaalide arv. Selle ravimi ettevalmistamiseks on soovitatav kasutada 1½ tolli pikkust (38 mm) 21-gauge nõela. Infusioonikotid (250 ml) peavad sisaldama 5% dekstroosi lahust ning nende materjaliks peab olema polüvinüülkloriid (PVC), polüolefiin (PO), polüpropüleen (PP) või polüetüleen (PE). Alternatiivina on lubatud kasutada PE pudeleid.
- Võtke SYLVANT'i viaal(id) ligikaudu 30 minutit varem külmikust välja, et need jõuaksid soojeneda toatemperatuurini (15°C kuni 25°C). SYLVANT peab olema toatemperatuuril kogu ettevalmistamise kestel.

Iga 100 mg viaali sisu tuleb lahustada 5,2 ml ühekordselt kasutatava süsteveega, nii et saadakse lahus kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

Iga 400 mg viaali sisu tuleb lahustada 20 ml ühekordselt kasutatava süsteveega, nii et saadakse lahus kontsentratsiooniga 20 mg/ml.

- Keerake viaali koos valmislahusega ettevaatlikult (VIAALI EI TOHI JÕULISELT RAPUTADA, LOKSUTADA EGA KEERUTADA), et aidata kaasa pulbri lahustumisele. Ärge tõmmake viaali sisu süstlasse enne kui kogu pulber on täielikult lahustunud. Pulber peab lahustuma vähem kui 60 minuti jooksul. Kontrollige, et viaalis ei leiduks väikseid osakesi ja/või lahuse värvus ei oleks muutunud. Ravimit ei tohi kasutada, kui see on nähtavalt läbipaistmatu või selles on võõrosakesi ja/või lahuse värvus on muutunud.
- Kogu valmislahus tuleb edasi lahjendada 250 ml steriilse 5% dekstroosiga. Selleks tuleb kõigepealt 5% dekstroosi 250 ml kotist eemaldada lahjendi kogus, mis vastab SYLVANT'i valmislahusele. Seejärel lisatakse kogu valmistatud SYLVANT'i lahus aeglaselt 250 ml infusioonikotti ning segatakse ettevaatlikult.
- Valmislahust tohib enne intravenoosse infusiooni kotti lisamist säilitada maksimaalselt 2 tundi. Infusioon peab lõppema 6 tunni jooksul pärast valmislahuse lisamist infusioonikotti.

Valmislahus manustatakse 1 tunni jooksul, kasutades infusioonisüsteeme, mis on vooderdatud PVC, polüuretaani (PU) või PE-ga ning on varustatud 0,2-mikronilise polüetersulfoonist (PES) voolufiltriga. SYLVANT ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi allesjäänud infusioonilahust säilitada korduva kasutamise eesmärgil.

- Füüsikalisi-biokeemilisi kokkusobivuse uuringuid SYLVANT'i ja teiste ravimite koosmanustamise hindamiseks ei ole läbi viidud. SYLVANT'i ei tohi manustada samaaegselt teiste toimeainetega sama veenitee kaudu.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
EU/1/14/928/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. aprillil 2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Janssen Biotech Inc.  
200 Great Valley Parkway  
Malvern  
Pennsylvania  
19355  
Ameerika Ühendriigid

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Iirimaa

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Luu register kogumaks andmeid Castlemani tõvega patsientide kohta, kes on Sylvant'i ravi kandidaadid või saavad hetkel ravi Sylvant'iga. Registrit tuleb pidada kas kuni 100 patsiendi või 5 aasta täitumiseni, vastavalt kumb saabub enne. Müügiloa hoidja peab esitama andmed tabelina inimravimite komiteele iga 12 kuu järel kooskõlas perioodilise ohutusaruande tsükliga hõlmates andmeid ainult nende patsientide kohta, kes on siltuksimabi ravi kandidaadid.	Protokoll: 31/12/2014  Esimene uuendus koondtabelina: 30/11/2015 (kooskõlas eeldatava perioodilise ohutusaruande tsükliga)



**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
*siltuximabum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg siltuksimabi. 1 ml valmislahust sisaldab 20 mg siltuksimabi.  
Üks viaal sisaldab 400 mg siltuksimabi. 1 ml valmislahust sisaldab 20 mg siltuksimabi.

### 3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne infusioon pärast lahustamist ja lahjendamist.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAAL

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

SYLVANT 100 mg kontsentraadi pulber

SYLVANT 400 mg kontsentraadi pulber

*siltuximabum*

i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### SYLVANT 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

siltuksimab (*siltuximabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne kui teile manustatakse seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SYLVANT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse SYLVANT'i
3. Kuidas SYLVANT'i teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SYLVANT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on SYLVANT ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on SYLVANT

SYLVANT on ravim, mis sisaldab toimeainet siltuksimabi.

Siltuksimab on monoklonaalne antikeha (eriotstarbeline proteiin), mis inimkehas seondub valikuliselt antigeenile (sihtvalk), mida nimetatakse interleukiin-6 (IL-6).

##### Milleks SYLVANT'i kasutatakse

SYLVANT'i kasutatakse hulgikordelise Castlemani tõve (MCD) raviks patsientidel, kellel ei ole inimese immuunpuudulikkuse viirust (HIV) ega inimese herpesviirus 8 (HHV-8) infektsiooni. Hulgikordeline Castlemani tõbi põhjustab healoomulisi vohandeid (mitte-vähktõvelisi kasvaja) keha lümfisõlmedes. Selle haiguse sümptomite hulka kuuluvad väsimus, öine higistamine, kipitustunne ning söögiisu kaotus.

##### Kuidas SYLVANT toimib

MCD patsientide organismis tekib liiga palju IL-6, mis arvatavalt soodustab teatud rakkude ebanormaalsel vohamisel lümfisõlmedes. Siltuksimab seob IL-6, blokeerides selle toime ning seeläbi peatub ebanormaalne rakkude vohamine. See võimaldab vähendada haigusest haaratud lümfisõlmede mõõtmeid, mille tagajärjel vähenevad haigussümptomid ja te saate taas hakkama oma igapäevaste ülesannetega.

#### 2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse SYLVANT'i

##### Teile ei tohi manustada SYLVANT'i:

- kui olete siltuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes tugevasti allergiline.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne kui teile manustatakse SYLVANT'i, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on praegusel hetkel mõni infektsioon, sest SYLVANT võib vähendada teie vastupanuvõimet nakkuste suhtes ning infektsioonid võivad halveneda.
- kui teid on praegu või lähitulevikus tarvis vaktsineerida, sest teatud vaktsiine ei tohi koos SYLVANT'iga kasutada.
- kui teie veres on suur rasvade sisaldus (hüpertriglütserideemia), sest SYLVANT võib seda veelgi suurendada. Teie arst võib teile kirjutada ravimeid, mis aitavad seda kontrolli all hoida.
- kui teil on selline haigus, nt maohaavand või divertikuliit, mis võib suurendada mao- või soolestikurebendi tekkeriski (seedetrakti perforatsioon). Nähtudeks, mis viitavad sellise rebendi tekkimisele, on maovalu tugevnemine, iiveldus, soolestiku talitluse muutused ning palavik. Kui teil esineb mõni neist nähtudest, pöörduge kohe arsti pole.
- kui teil on maksahaigus või muutused vereanalüüsides, mis näitavad maksa tööd. Arst jälgib teie seisundit ja maksafunktsiooni.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole päris kindel), siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse SYLVANT'i.

## **Allergilised reaktsioonid**

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil tekib infusiooni ajal või järel raske allergiline reaktsioon.

Nähtudeks on: hingamisraskus, pigistustunne rinnus, vilisev hingamine, tugev pearinglus või joobnud tunne, huulte paistetused või nahalööve.

## **Infektsioonid**

SYLVANT-ravi ajal võite olla tavalisest vastuvõtlikum infektsioonidele.

Need infektsioonid võivad olla tõsised, nt kopsupõletik või veremürgistus (mida nimetatakse ka sepsiseks).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad SYLVANT-ravi ajal mis tahes infektsioonile viitavad nähud või sümptomid, näiteks: köha, gripilaadsed sümptomid, halb enesetunne, naha punetus või kuumamine, palavik. Võimalik, et arst lõpetab otsekohe teie ravi SYLVANT'iga.

## **Lapsed ja noorukid**

Ei ole teada, kas SYLVANT'i kasutamine selles vanuserühmas on ohutu ja efektiivne, seetõttu ei tohi SYLVANT'i manustada lastele ja noorukitele.

## **Muud ravimid ja SYLVANT**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on rääkida oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin, verevedeldaja
- tsüklosporiin, mida kasutatakse organsiirdamise ajal ja järel
- suukaudsed rasestumisvastased pillid, mida kasutatakse raseduse vältimiseks.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole päris kindel), pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui teile manustatakse SYLVANT'i.

## **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui teile manustatakse seda ravimit.

- SYLVANT'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas SYLVANT võib mõjutada sündivat last, rasedat või imetavat ema.
- Te ei tohi rasestuda SYLVANT-ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Sel ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui olete rase ning vajate MCD ravi, siis mõnikord võib teie arst leida, et SYLVANT-ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie sündimata lapsele, kaasa arvatud suurenenud



infektsioonirisk ja teatud vaktsiinide kasutamine lastel, kelle emad said raseduse ajal ravi SYLVANT'iga.

- Ei ole teada, kas SYLVANT jõuab rinnapiima. Te peate koos arstiga otsustama, kas jätkata ravi SYLVANT'iga või lõpetada SYLVANT'i kasutamine ja toita last rinnaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

SYLVANT ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või sõita rattaga või kasutada mis tahes tööriistu või masinaid.

## **3. Kuidas SYLVANT'i teile manustatakse**

SYLVANT'i manustab teile arst või õde ainult haiglas või kliinikus.

- Soovitatav annus on 11 mg 1 kg kehakaalu kohta, mis manustatakse üks kord iga 3 nädala järel.
- SYLVANT'i manustatakse teile intravenoosse infusioonina (st tilkinfusioonina veeni, tavaliselt käeveeni).
- Ravimit manustatakse aeglaselt 1 tunni jooksul.
- SYLVANT'i infusiooni jooksul jälgitakse teid kõrvaltoimete tekkimise suhtes.
- Teie ravi jätkatakse senikaua, kuni nii arsti kui ka teie enda hinnangul see ravi ei ole enam teile kasulik.

### **Kui teile manustatakse SYLVANT'i rohkem kui ette nähtud**

Et seda ravimit manustab teile arst või õde, siis ei ole tõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju. Kui teile tundub, et teile manustati SYLVANT'i liiga palju, teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde. Ei ole teada, millised on võimalikud kõrvaltoimed SYLVANT'i liigsuurte annuste kasutamisel.

### **Kui te lõpetate SYLVANT'i kasutamise**

Ärge lõpetage SYLVANT'i kasutamist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid.

### **Rääkige otsekohe oma arstile, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid, sest on võimalik, et arst peab teie ravi katkestama:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- raske allergiline reaktsioon - nähtude hulka kuuluvad: hingamisraskus, pigistustunne rinnus, vilisev hingamine, tugev pearinglus või joobnud tunne, huulte turse või nahalööve.

### **Muud kõrvaltoimed:**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgete vereliblede arvu järsk vähenemine (neutropeenia)
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu järsk vähenemine (trombotsütopeenia)
- sügelus
- lööve, sügelev nahalööve (ekseem)
- vererasvade taseme tõus (hüpertriglütserideemia)
- kusihape kõrge tase veres, mis võib põhjustada podagrat
- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüside tulemustes

- käte, jalgade, kaela või näo paistetis
- kõrge vererõhk
- hingamisteede infektsioonid - nt ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- kuseteede infektsioon
- külmetushaigus
- kurguvalu
- kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõrvetised, haavandid suus, iiveldus, oksendamine
- pearinglustunne
- peavalu
- liigesevalu, käe või jala valu
- kehakaalu suurenemine.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kolesterooli kõrge tase veres.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas SYLVANT'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte kasutada, kui lahustatud ravim on muutunud läbipaistmatuks või sisaldab võõrosakesi ja/või selle värv on muutunud.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida SYLVANT sisaldab**

- Toimeaine on siltuksimab. Üks ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 100 mg siltuksimabi. Pärast lahustamist sisaldab lahus 20 mg siltuksimabi igas milliliitris.
- Teised koostisosad (abiained) on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja sahharoos.

### **Kuidas SYLVANT välja näeb ja pakendi sisu**

- SYLVANT on saadaval klaasviaalis. See sisaldab valget pulbrit, mis on ette nähtud infusioonilahuse kontsentradi valmistamiseks (kontsentradi pulber).
- SYLVANT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali.

### **Müügiloa hoidja**

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

## **Tootja**

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

**Infoleht on viimati uuendatud <KK/AAAA>.**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

See ravimpreparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

1. Rakendage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja ravimi annus, vajalik manustamiskõlbliku SYLVANT'i lahuse kogumaht ning vajalik viaalide arv. Selle ravimi ettevalmistamiseks on soovitatav kasutada 1½ tolli pikkust (38 mm) 21-gauge nõela. Infusioonikotid (250 ml) peavad sisaldama 5% dekstroosi lahust ning nende materjaliks peab olema polüvinüülkloriid (PVC), polüolefiin (PO), polüpropüleen (PP) või polüetüleen (PE). Alternatiivina on lubatud kasutada PE pudeleid.
3. Võtke SYLVANT'i viaal(id) ligikaudu 30 minutit varem külmikust välja, et need jõuaksid soojeneda toatemperatuurini (15°C kuni 25°C). SYLVANT peab olema toatemperatuuril kogu ettevalmistamise kestel. Iga viaali sisu tuleb lahustada 5,2 ml ühekordselt kasutatava süsteveega, nii et saadakse lahus kontsentratsiooniga 20 mg/ml.
4. Keerake viaali koos valmislahusega ettevaatlikult (VIAALI EI TOHI JÕULISELT RAPUTADA, LOKSUTADA EGA KEERUTADA), et aidata kaasa pulbri lahustumisele. Ärge tõmmake viaali sisu süstlasse enne kui kogu pulber on täielikult lahustunud. Pulber peab lahustuma vähem kui 60 minuti jooksul. Kontrollige, et viaalis ei leiduks väikseid osakesi ja/või lahuse värvus ei oleks muutunud. Ravimit ei tohi kasutada, kui see on nähtavalt läbipaistmatu või selles on võõrosakesi ja/või lahuse värvus on muutunud.
5. Kogu valmislahus tuleb edasi lahjendada 250 ml steriilse 5% dekstroosiga. Selleks tuleb kõigepealt 5% dekstroosi 250 ml kotist eemaldada lahjendi kogus, mis vastab lahustatud SYLVANT'i valmislahusele. Seejärel lisatakse kogu lahustatud SYLVANT'i lahus aeglaselt 250 ml infusioonikotti ning segatakse ettevaatlikult.
6. Valmislahust tohib enne intravenoosse infusiooni kotti lisamist säilitada maksimaalselt 2 tundi. Infusioon peab lõppema 6 tunni jooksul pärast valmislahuse lisamist infusioonikotti. Valmislahus manustatakse 1 tunni jooksul, kasutades infusioonisüsteeme, mis on vooderdatud PVC, polüüretaan (PU) või PE-ga ning on varustatud 0,2-mikronilise polüetersulfoonist (PES) voolufiltriga. SYLVANT ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi allesjäänud infusioonilahust säilitada korduva kasutamise eesmärgil.
7. Füüsikalisi-biokeemilisi kokkusobivuse uuringuid SYLVANT'i ja teiste toimeainete koosmanustamise hindamiseks ei ole läbi viidud. SYLVANT'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
8. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **Jälgitavus**

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, tuleb selgelt dokumenteerida manustatud ravimpreparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number.

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### SYLVANT 400 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

siltuksimab (*siltuximabum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne kui teile manustatakse seda ravimit, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on SYLVANT ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse SYLVANT'i
3. Kuidas SYLVANT'i teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas SYLVANT'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on SYLVANT ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on SYLVANT

SYLVANT on ravim, mis sisaldab toimeainet siltuksimabi.

Siltuksimab on monoklonaalne antikeha (eriotstarbeline proteiin), mis inimkehas seondub valikuliselt antigeenile (sihtvalk), mida nimetatakse interleukiin-6 (IL-6).

##### Milleks SYLVANT'i kasutatakse

SYLVANT'i kasutatakse hulgikordelise Castlemani tõve (MCD) raviks patsientidel, kellel ei ole inimese immuunpuudulikkuse viirust (HIV) ega inimese herpesviirus 8 (HHV-8) infektsiooni. Hulgikordeline Castlemani tõbi põhjustab healoomulisi vohandeid (mitte-vähktõvelisi kasvajaid) keha lümfisõlmedes. Selle haiguse sümptomite hulka kuuluvad väsimus, öine higistamine, kipitustunne ning söögiisu kaotus.

##### Kuidas SYLVANT toimib

MCD patsientide organismis tekib liiga palju IL-6, mis arvatavalt soodustab teatud rakkude ebanormaalsel vohamisel lümfisõlmedes. Siltuksimab seob IL-6, blokeerides selle toime ning seeläbi peatub ebanormaalne rakkude vohamine. See võimaldab vähendada haigusest haaratud lümfisõlmede mõõtmeid, mille tagajärjel vähenevad haigussümptomid ja te saate taas hakkama oma igapäevaste ülesannetega.

#### 2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse SYLVANT'i

##### Teile ei tohi manustada SYLVANT'i:

- kui olete siltuksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes tugevasti allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse SYLVANT'i, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on praegusel hetkel mõni infektsioon, sest SYLVANT võib vähendada teie vastupanuvõimet nakkuste suhtes ning infektsioonid võivad halveneda.
- kui teid on praegu või lähitulevikus tarvis vaktsineerida, sest teatud vaktsiine ei tohi koos SYLVANT'iga kasutada.
- kui teie veres on suur rasvade sisaldus (hüpertriglütserideemia), sest SYLVANT võib seda veelgi suurendada. Teie arst võib teile kirjutada ravimeid, mis aitavad seda kontrolli all hoida.
- kui teil on selline haigus, nt maohaavand või divertikuliit, mis võib suurendada mao- või soolestikurebendi tekkeriski (seedetrakti perforatsioon). Nähtudeks, mis viitavad sellise rebendi tekkimisele, on maovalu tugevnemine, iiveldus, soolestiku talitluse muutused ning palavik. Kui teil esineb mõni neist nähtudest, pöörduge kohe arsti pole.
- kui teil on maksahaigus või muutused vereanalüüsides, mis näitavad maksa tööd. Arst jälgib teie seisundit ja maksafunktsiooni.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole päris kindel), siis pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse SYLVANT'i.

### **Allergilised reaktsioonid**

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil tekib infusiooni ajal või järel raske allergiline reaktsioon. Nähtudeks on: hingamisraskus, pigistustunne rinnus, vilisev hingamine, tugev pearinglus või joobnud tunne, huulte paistetus või nahalööve.

### **Infektsioonid**

SYLVANT-ravi ajal võite olla tavalisest vastuvõtlikum infektsioonidele. Need infektsioonid võivad olla tõsised, nt kopsupõletik või veremürgistus (mida nimetatakse ka sepsiseks).

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad SYLVANT-ravi ajal mis tahes infektsioonile viitavad nähud või sümptomid, näiteks: köha, gripilaadsed sümptomid, halb enesetunne, naha punetus või kuumamine, palavik. Võimalik, et arst lõpetab otsekohe teie ravi SYLVANT'iga.

### **Lapsed ja noorukid**

Ei ole teada, kas SYLVANT'i kasutamine selles vanuserühmas on ohutu ja efektiivne, seetõttu ei tohi SYLVANT'i manustada lastele ja noorukitele.

### **Muud ravimid ja SYLVANT**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on rääkida oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin, verevedeldaja
- tsüklosporiin, mida kasutatakse organsiirdamise ajal ja järel
- suukaudsed rasestumisvastased pillid, mida kasutatakse raseduse vältimiseks.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole päris kindel), pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui teile manustatakse SYLVANT'i.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arsti või apteekriga, enne kui teile manustatakse seda ravimit.

- SYLVANT'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Ei ole teada, kas SYLVANT võib mõjutada sündivat last, rasedat või imetavat ema.
- Te ei tohi rasestuda SYLVANT-ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Sel ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kui olete rase ning vajate MCD ravi, siis mõnikord võib teie arst leida, et SYLVANT-ravist saadav kasu kaalub üles võimaliku riski teie sündimata lapsele, kaasa arvatud suurenenud infektsioonirisk ja teatud vaktsiinide kasutamine lastel, kelle emad said raseduse ajal ravi SYLVANT'iga.

- Ei ole teada, kas SYLVANT jõuab rinnapiima. Te peate koos arstiga otsustama, kas jätkata ravi SYLVANT'iga või lõpetada SYLVANT'i kasutamine ja toita last rinnaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

SYLVANT ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot või sõita rattaga või kasutada mis tahes tööriistu või masinaid.

### **3. Kuidas SYLVANT'i teile manustatakse**

SYLVANT'i manustab teile arst või õde ainult haiglas või kliinikus.

- Soovitatav annus on 11 mg 1 kg kehakaalu kohta, mis manustatakse üks kord iga 3 nädala järel.
- SYLVANT'i manustatakse teile intravenoosse infusioonina (st tilkinfusioonina veeni, tavaliselt käeveeni).
- Ravimit manustatakse aeglaselt 1 tunni jooksul.
- SYLVANT'i infusiooni jooksul jälgitakse teid kõrvaltoimete tekkimise suhtes.
- Teie ravi jätkatakse senikaua, kuni nii arsti kui ka teie enda hinnangul see ravi ei ole enam teile kasulik.

### **Kui teile manustatakse SYLVANT'i rohkem kui ette nähtud**

Et seda ravimit manustab teile arst või õde, siis ei ole tõenäoline, et seda manustatakse teile liiga palju. Kui teile tundub, et teile manustati SYLVANT'i liiga palju, teavitage otsekohe oma arsti või meditsiiniõde. Ei ole teada, millised on võimalikud kõrvaltoimed SYLVANT'i liigsuurte annuste kasutamisel.

### **Kui te lõpetate SYLVANT'i kasutamise**

Ärge lõpetage SYLVANT'i kasutamist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võib esineda järgmisi kõrvaltoimeid.

#### **Rääkige otsekohe oma arstile, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid, sest on võimalik, et arst peab teie ravi katkestama:**

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- raske allergiline reaktsioon - nähtude hulka kuuluvad: hingamisraskus, pigistustunne rinnus, vilisev hingamine, tugev pearinglus või joobnud tunne, huulte turse või nahalööve.

#### **Muud kõrvaltoimed:**

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- valgete vereliblede arvu järsk vähenemine (neutropeenia)
- vereliistakute (trombotsüütide) arvu järsk vähenemine (trombotsütopeenia)
- sügelus
- lööve, sügelev nahalööve (ekseem)
- vererasvade taseme tõus (hüpertriglütserideemia)
- kusihappe kõrge tase veres, mis võib põhjustada podagrat
- kõrvalekalded neerufunktsiooni analüüside tulemustes
- käte, jalgade, kaela või näo paistetust
- kõrge vererõhk

- hingamisteede infektsioonid - nt ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- kuseteede infektsioon
- külmetushaigus
- kurguvalu
- kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõrvetised, haavandid suus, iiveldus, oksendamine
- pearinglustunne
- peavalu
- liigesevalu, käe või jala valu
- kehakaalu suurenemine.

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kolesterooli kõrge tase veres.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas SYLVANT'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte kasutada, kui lahustatud ravim on muutunud läbipaistmatuks või sisaldab võõrosakesi ja/või selle värv on muutunud.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida SYLVANT sisaldab**

- Toimeaine on siltuksimab. Üks ühekordselt kasutatav viaal sisaldab 400 mg siltuksimabi. Pärast lahustamist sisaldab lahus 20 mg siltuksimabi igas milliliitris.
- Teised koostisosad (abiained) on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 ja sahharoos.

### **Kuidas SYLVANT välja näeb ja pakendi sisu**

- SYLVANT on saadaval klaasviaalis. See sisaldab valget pulbrit, mis on ette nähtud infusioonilahuse kontsentraadi valmistamiseks (kontsentraadi pulber).
- SYLVANT on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 viaali.

### **Müügiloa hoidja**

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

## **Tootja**

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

**Infoleht on viimati uuendatud <KK/AAAA>.**

## **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

See ravimpreparaat on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

1. Rakendage aseptilist tehnikat.
2. Arvutage välja ravimi annus, vajalik manustamiskõlbliku SYLVANT'i lahuse kogumaht ning vajalik viaalide arv. Selle ravimi ettevalmistamiseks on soovitatav kasutada 1½ tolli pikkust (38 mm) 21-gauge nõela. Infusioonikotid (250 ml) peavad sisaldama 5% dekstroosi lahust ning nende materjaliks peab olema polüvinüülkloriid (PVC), polüolefiin (PO), polüpropüleen (PP) või polüetüleen (PE). Alternatiivina on lubatud kasutada PE pudeleid.
3. Võtke SYLVANT'i viaal(id) ligikaudu 30 minutit varem külmikust välja, et need jõuaksid soojeneda toatemperatuurini (15°C kuni 25°C). SYLVANT peab olema toatemperatuuril kogu ettevalmistamise kestel. Iga viaali sisu lahustatakse 20,0 ml ühekordselt kasutatava süsteveega, nii et saadakse lahus kontsentratsiooniga 20 mg/ml.
4. Keerake viaali koos valmislahusega ettevaatlikult (VIAALI EI TOHI JÕULISELT RAPUTADA, LOKSUTADA EGA KEERUTADA), et aidata kaasa pulbri lahustumisele. Ärge tõmmake viaali sisu süstlasse enne kui kogu pulber on täielikult lahustunud. Pulber peab lahustuma vähem kui 60 minuti jooksul. Kontrollige, et viaalis ei leiduks väikseid osakesi ja/või lahuse värvus ei oleks muutunud. Ravimit ei tohi kasutada, kui see on nähtavalt läbipaistmatu või selles on võõrosakesi ja/või lahuse värvus on muutunud.
5. Kogu valmislahus tuleb edasi lahjendada 250 ml steriilse 5% dekstroosiga. Selleks tuleb kõigepealt 5% dekstroosi 250 ml kotist eemaldada lahjendi kogus, mis vastab lahustatud SYLVANT'i valmislahusele. Seejärel lisatakse kogu lahustatud SYLVANT'i lahus aeglaselt 250 ml infusioonikotti ning segatakse ettevaatlikult.
6. Valmislahust tohib enne intravenoosse infusiooni kotti lisamist säilitada maksimaalselt 2 tundi. Infusioon peab lõppema 6 tunni jooksul pärast valmislahuse lisamist infusioonikotti. Valmislahus manustatakse 1 tunni jooksul, kasutades infusioonisüsteeme, mis on vooderdatud PVC, polüüretaan (PU) või PE-ga ning on varustatud 0,2-mikronilise polüetersulfoonist (PES) voolufiltriga. SYLVANT ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi allesjäänud infusioonilahust säilitada korduva kasutamise eesmärgil.
7. Füüsikalisi-biokeemilisi kokkusobivuse uuringuid SYLVANT'i ja teiste toimeainete koosmanustamise hindamiseks ei ole läbi viidud. SYLVANT'i ei tohi manustada samaaegselt teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
8. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **Jälgitavus**

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavust, tuleb selgelt dokumenteerida manustatud ravimpreparaadi kaubanduslik nimetus ja partii number.