

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi kertakäyttöinen injektioampulli sisältää 100 mg siltuksimabikuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta. 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 20 mg siltuksimabia.

SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi kertakäyttöinen injektioampulli sisältää 400 mg siltuksimabikuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuosta. 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 20 mg siltuksimabia.

Siltuksimabi on kiinanhamsterin munasarjasolu (CHO) -linjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu kimeerinen (ihminen/hiiri) immunoglobuliini G1κ (IgG1κ) -luokan monoklonaalinen vasta-aine.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten).

Valmiste on kylmäkuivattu valkoinen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

SYLVANT on tarkoitettu multisentristä Castlemanin tautia (MCD) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun ihmisen immuunikatovirus- (HIV) ja ihmisen herpesvirus-8 (HHV8) -testitulokset ovat negatiiviset.

4.2 Annostus ja antotapa

Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen pitää antaa tämä lääkevalmiste lääkärin asianmukaisessa valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 11 mg/kg siltuksimabia 1 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon kolmen viikon välein, kunnes hoito ei enää tehoa.

Hoidon kriteerit

Hematologiset laboratoriotestit on otettava ennen jokaista SYLVANT-hoidon annosta 12 ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sen jälkeen joka kolmas hoitosykli. Lääkkeen määränneen lääkärin on ennen infuusion antamista harkittava hoidon siirtämistä myöhemmäksi, jos taulukossa 1 mainitut hoitokriteerit eivät täyty. Annoksen pienentämistä ei suositella.

Taulukko 1. Hoidon kriteerit

Laboratorioparametri	Vaatimukset ennen ensimmäistä SYLVANT-hoitokertaa	Hoidon uusimista koskevat kriteerit
Absoluuttinen neutrofiilimäärä	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombosyyttimäärä	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobiini ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT saattaa suurentaa MCD-potilaiden hemoglobiinipitoisuuksia

SYLVANT-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on vaikea-asteinen infektio tai jokin vaikea-asteinen ei-hematologinen toksisuus. Hoitoa voidaan jatkaa samalla annostuksella potilaan toipumisen jälkeen.

Jos potilaalle kehittyy infuusioon liittyvä vaikea-asteinen infuusioreaktio, anafylaksia, vaikea-asteinen allerginen reaktio tai sytokiinioreyhtymä, SYLVANT-hoito pitää lopettaa. Lääkevalmisteen käytön lopettamista pitää harkita, jos useampi kuin kaksi annosta pitää siirtää ensimmäisten 48 hoitoviikon aikana myöhempään antoajankohtaan hoitoon liittyvän toksisuuden vuoksi.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu farmakokinetiikassa tai turvallisuusprofiilissa merkittäviä ikään liittyviä eroja. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Siltuksimabin farmakokinetiikan tutkimiseksi munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Siltuksimabin turvallisuutta ja tehoa 17 vuoden ikäisten ja nuorempien lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Siltuksimabi on annettava infuusiona laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea-asteinen yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Samanaikaiset vakavat aktiiviset infektiot

Infektiot, paikalliset infektiot mukaan lukien, pitää hoitaa ennen SYLVANT-hoitoa. Kliinisten tutkimusten aikana havaittiin vakavia infektioita, kuten keuhkokuumetta ja sepsistä (ks. kohta 4.8).

Kliinisessä tutkimuksessa 4–11,3 %:lla potilaista havaittiin hypoglobulinemiaa.

MCD:tä koskevassa tutkimuksessa (Tutkimus 1) 4–11 %:lla potilaista havaittiin IgG-, IgA- tai IgM-kokonaispitoisuuden pienentyneen alle normaalin.

Kaikista SYLVANT-valmisteella tehdyistä kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli kliinisesti merkityksellisiä infektioita, kuten potilaat, joiden tiedettiin olevan hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenin suhteen positiivisia. B-hepatiitin raportoitiin kahdessa tapauksessa aktivoituneen uudelleen, kun SYLVANT-valmistetta annettiin multipplelmyeloomaa sairastaville potilaille samanaikaisesti suurten deksametasoniannosten tai bortetsomibin, melfalaanin ja prednisonin kanssa.

SYLVANT saattaa peittää akuutin tulehduksen oireet ja löydökset esim. vaimentamalla kuumetta ja akuutin vaiheen proteiineja, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP). Lääkettä määräävän lääkärin on siksi seurattava potilaan hoitoa tarkasti, jotta vakavat infektiot voidaan havaita.

Rokotukset

Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa samanaikaisesti SYLVANT-hoidon kanssa eikä 4 viikkoon ennen hoidon aloittamista, koska tämän kliinistä turvallisuutta ei ole varmistettu.

Lipidiarvot

SYLVANT-hoitoa saaneiden potilaiden triglyseridi- ja kolesteroliarvojen (lipidiarvojen) kohoamista havaittiin (ks. kohta 4.8). Potilaan hyperlipidemia on hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeistojen mukaisesti.

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

SYLVANT-infuusiota laskimoon annettaessa ilmaantuvat lievät tai keskivaikeat infuusioreaktiot saattavat hävitä, kun infuusion antonopeutta hidastetaan tai infuusion antaminen lopetetaan. Kun reaktio on hävinnyt, infuusion antoa voidaan jatkaa hitaammalla antonopeudella, ja antihistamiinien, parasetamolin ja kortikosteroidien antoa voidaan harkita. Jos potilas ei näiden toimenpiteiden jälkeen siedä SYLVANT-infuusiota, sen anto pitää lopettaa. Jos potilaille ilmaantuu SYLVANT-infuusion aikana tai sen jälkeen vaikea-asteisia infuusioon liittyviä yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaksiaa), hoito pitää lopettaa. Vaikea-asteiset infuusioreaktiot pitää hoitaa reaktion oireiden ja löydösten mukaisesti. Anafylaksian kehittymisen varalta pitää olla asianmukainen henkilöstö ja lääkevalmisteet saatavissa sen hoitamiseksi (ks. kohta 4.8).

Syöpäsairaudet

Immuunipuolustusta muuttavat lääkevalmisteet saattavat lisätä syöpäsairauksien riskiä. Siltuksimabin käytöstä tällä hetkellä käytettävissä olevat vähäiset tiedot eivät viittaa lisääntyneeseen syöpäsairauksien riskiin.

Maha-suolikanavan perforaatiot

Siltuksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, jotka eivät kuitenkaan koskeneet MCD:tä, on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioita. Valmisteen käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla saattaa olla lisääntynyt maha-suolikanavan perforaatioiden riski. Potilas on tutkittava viipymättä, jos hänellä on maha-suolikanavan perforaatioihin liittyviä tai viittaavia oireita.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa annetun SYLVANT-hoidon jälkeen on raportoitu ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan transaminaasipitoisuuksien tai muiden maksan toimintakokeiden tulosten, kuten bilirubiinipitoisuuden, suurenemista. SYLVANT-hoitoa saanutta potilasta pitää seurata, jos hänellä tiedetään olevan maksan vajaatoimintaa, samoin kuin jos potilaan transaminaasi- tai bilirubiinipitoisuus on suurentunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Interleukiini-6:n (IL-6) tiedetään non-kliinisten tutkimusten perusteella vähentävän sytokromi P450:n (CYP450) aktiivisuutta. Siltuksimabi sitoo biologisesti aktiivista IL-6:ta, mikä saattaa johtaa CYP450-substraattien metabolian lisääntymiseen, koska CYP450-entsyymin aktiivisuus normalisoituu. Siltuksimabin käyttö sellaisten CYP450:n substraattien kanssa, joiden terapeuttinen indeksi on kapea,

saattaa muuttaa näiden lääkevalmisteiden terapeuttisia vaikutuksia ja toksisuutta, koska CYP450-reitit muuttuvat. Jos potilas käyttää siltuksimabia aloitettaessa tai lopetettaessa lääkevalmisteita, jotka ovat CYP450:n substraatteja ja joiden terapeuttinen indeksi on kapea, hoidon (esim. varfariinin) tehoa tai lääkevalmisteiden (esim. siklosporiinin tai teofylliinin) pitoisuuksia suositellaan seuraamaan. Samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annosta on tarvittaessa muutettava. Siltuksimabin vaikutus CYP450-entsyymiin aktiivisuuteen voi jatkua vielä useita viikkoja hoidon lopettamisen jälkeen. Lääkkeen määräämisessä on myös oltava varovainen, jos siltuksimabia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja, jos hoidon tehon väheneminen ei ole toivottavaa (esim. ehkäisytabletit).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja siltuksimabin käytöstä raskaana oleville naisille. Siltuksimabilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion ja sikiön kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Siltuksimabia ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, jos he eivät käytä raskauden ehkäisyä.

Siltuksimabia tulisi antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos hyödyt ovat selvästi riskejä suuremmat.

Siltuksimabin on havaittu apinoilla tehdyissä tutkimuksissa läpäisevän istukan muiden immunoglobuliini G:n vasta-aineiden tavoin. Siltuksimabihoitoa saaneen äidin lapsella saattaa siten olla tavanomaista suurempi infektioriski, ja elävien rokotteiden antamisessa tällaisille imeväisille on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö siltuksimabi ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko siltuksimabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Siltuksimabin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä. Saatavissa olevat non-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin siltuksimabihoidon aikana (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Siltuksimabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Castlemanin tautia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat infektiot (mukaan lukien ylähengitystieinfektiot), kutina, ihottuma, nivelsärky ja ripuli, joita esiintyi > 20 %:lla siltuksimabihoitoa saaneista potilaista. Siltuksimabin käyttöön liittynyt vakavin haittavaikutus oli anafylaktinen reaktio.

Tiedot kaikista siltuksimabihoitoa monoterapiana saaneista potilaista (n = 370) muodostavat turvallisuusarvion yleisen perustan.

Taulukossa 2 esitetään 87:lla suositusannoksia 11 mg/kg kolmen viikon välein saaneella MCD-potilaalla (Tutkimus 1, Tutkimus 2 ja Tutkimus 3) todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet (tarkemmat tiedot kohdassa 5.1).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan siltuksimabihoitoa suositusannoksina 11 mg/kg kolmen viikon välein saaneilla MCD-potilailla havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen yleisyyden mukaan seuraavaa esiintyvyydsuokitusta käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset MCD:tä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa siltuksimabihoitoa saaneilla potilailla^a

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus
Esiintyvyyden	
<i>Infektiot</i>	
Hyvin yleiset:	Ylempien hengitysteiden infektio, virtsatieinfektio, nenän ja nielun tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin yleiset:	Neutropenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleiset:	Anafylaktinen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Hyvin yleiset:	Hypertriglyseridemia, hyperurikemia
Yleiset:	Hyperkolesterolemia
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleiset:	Huimaus, päänsärky
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Hyvin yleiset:	Suunielun kipu
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin yleiset:	Hypertensio
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleiset:	Pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, ummetus, ripuli, gastroesofageaalinen refluksitauti, suun haavaumat
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Hyvin yleiset:	Ihottuma, kutina, ekseema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Hyvin yleiset:	Nivelsärky, raajakipu
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Hyvin yleiset:	Munuaisten vajaatoiminta
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleiset:	Paikallinen turvotus
<i>Tutkimukset</i>	
Hyvin yleiset:	Painon nousu

^a Kaikki siltuksimabihoitoa suositusannoksina 11 mg/kg kolmen viikon välein saaneet Castlemanin tautia sairastavat potilaat (mukaan lukien toiseen hoitoon siirtyneet potilaat [N = 87])

Infuusioon liittyvät reaktiot ja yliherkkyys

Siltuksimabihoitoon liittyi kliinisissä tutkimuksissa infuusioreaktio tai yliherkkyysreaktio 5,1 %:lla (vaikea-asteinen reaktio 0,8 %:lla) siltuksimabihoitoa monoterapiana saaneista potilaista.

MCD-potilaiden pitkäkestoisessa siltuksimabihoidossa, jossa käytettiin suositusannoksia 11 mg/kg kolmen viikon välein, infuusioihin liittyneiden reaktioiden tai yliherkkyysoireiden esiintyvyys oli 6,3 % (vaikea-asteisten reaktioiden esiintyvyys 1,3 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Yliannostuksen yhteydessä potilasta on seurattava haittavaikutusten oireiden ja löydösten havaitsemiseksi, ja tarkoituksenmukainen oireisiin kohdistuva hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC11.

Vaikutusmekanismi

Siltuksimabi on ihmisen/hiiren kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, joka muodostaa suuren affiniteetin stabiileja komplekseja ihmisen IL-6:n liukoisten, biologisesti aktiivisten muotojen kanssa. Siltuksimabi estää ihmisen IL-6:n sitoutumisen sekä liukoisiin että solukalvoihin sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (IL-6R) ja estää siten heksameerisen signaalintikompleksin muodostumisen solun pinnalle gp130:n kanssa. Interleukiini-6 on pleiotrooppinen tulehdusta edistävä sytokiini, jota tuottavat monentyyppiset solut, kuten T-solut ja B-solut, lymfosyytit, monosyytit, fibroblastit sekä syöpäsolut. IL-6:n on osoitettu osallistuvan moniin normaaleihin fysiologisiin prosesseihin, kuten immunoglobuliinin erittymisen induktioon, akuutin vaiheen proteiinien synteesin käynnistymiseen maksassa sekä hematopoieettisten varhaisolujen proliferaation ja erilaistumisen stimulaatioon. IL-6:n liikaeritys kroonisten tulehduksellisten sairauksien ja syöpien yhteydessä liittyy anemiaan ja kakeksiaan, ja sen on oletettu olevan keskeinen tekijä plasmisolujen proliferaation ja Castlemanin taudin systeemisten ilmenemismuotojen edistäjänä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Siltuksimabi esti annosriippuvasti *in vitro* IL6-riippuvaisen hiiren plasmasytoomasolulinjan kasvua vasteena ihmisen IL-6:een. Hepatoomasoluviljelmässä siltuksimabi esti annosriippuvasti ihmisen seerumissa esiintyvän akuutin vaiheen proteiinin amyloidi A:n IL-6:n stimuloimaa muodostumista. Siltuksimabi esti samalla tavoin annosriippuvasti ihmisen Burkittin B-lymfoomasoluviljelmässä vasteena IL-6:een tapahtuvaa immunoglobuliini M -proteiinin tuotantoa.

Biologiset merkkiaineet

Yleisesti tiedetään, että IL-6 stimuloi C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ilmentymistä akuutissa vaiheessa. Siltuksimabin vaikutusmekanismi on IL-6:n biologisen aktiivisuuden neutralointi, joka voidaan mitata epäsuorasti CRP:n suppressiolla. Siltuksimabihoito pienentää MCD-potilaiden CRP-pitoisuutta seerumissa nopeasti ja pitkäkestoisesti. IL-6-pitoisuuden mittaamista seerumista tai plasmasta hoidon aikana ei pidä käyttää farmakodynaamisena merkkiaineena, koska siltuksimabin neutraloimat IL-6:n vasta-ainekompleksit häiritsevät nykyisin käytössä olevia immunologisia IL-6:n kvantifiointimenetelmiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimus 1

Vaiheen 2, monikansallinen, satunnaistettu (2:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus tehtiin MCD:tä sairastaville potilaille annetun siltuksimabihoidon (11 mg/kg kolmen viikon välein)

tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi lumelääkkeeseen verrattuna, kun hoito annettiin yhdistelmänä optimaalisen tukihoidon kanssa. Hoitoa jatkettiin, kunnes se ei enää tehonnut (määriteltiin taudin etenemiseksi, minkä osoittivat oireiden lisääntyminen, radiologisesti todettu taudin eteneminen tai suorituskyvyn heikentyminen) tai kunnes potilaalla esiintyi haittaavaa toksisuutta. Yhteensä 79 oireista MCD-potilasta satunnaistettiin ja hoidettiin. Iän mediaani oli siltuksimabiryhmässä 47 vuotta (vaihteluväli 20–74 vuotta) ja lumeryhmässä 48 vuotta (vaihteluväli 27–78 vuotta). Lumeryhmään otettiin mukaan enemmän miespotilaita (lumeryhmässä 85 % vs. siltuksimabiryhmässä 56 %). Lähtötilanteen ECOG-suorituskykyasteet (0/1/2) olivat siltuksimabiryhmässä 42 %/45 %/13 % ja lumeryhmässä vastaavasti 39 %/62 %/0 %. Lähtötilanteessa 55 % siltuksimabiryhmän potilaista ja 65 % lumeryhmän potilaista oli saanut aiemmin systeemistä hoitoa MCD:n hoitoon, ja 30 % siltuksimabiryhmän potilaista ja 31 % lumeryhmän potilaista käytti kortikosteroideja. Histologinen alatyyppejä oli hoitoryhmissä samankaltainen, sillä 33 %:lla oli hyaliinivaskulaarinen variantti, 23 %:lla oli plasmaloluvariantti ja 44 % oli sekamuotoinen variantti.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kasvaimessa ja oireissa todettu pysyvä vaste, joka määriteltiin riippumattomaan arvioon perustuvaksi vasteeksi kasvaimessa ja MCD:n prospektiivisesti kerättyjen oireiden tasaantumiseksi tai täydelliseksi häviämiseksi vähintään 18 viikon ajaksi ilman hoidon epäonnistumista.

Tutkimuksessa 1 havaittiin riippumattoman arvion perusteella siltuksimabiryhmässä tilastollisesti merkitsevä ero lumeryhmään verrattuna kasvaimen ja oireiden pitkäaikaisessa vasteluvussa (34 % siltuksimabiryhmässä vs. 0 % lumeryhmässä; 95 %:n luottamusväli: 11,1, 54,8; p = 0,0012). Sekä riippumaton että tutkijan arvio perustuivat kasvaimen kokonaisvasteluvun modifioituihin Cheson-kriteereihin.

Yhteenveto Tutkimuksen 1 keskeisistä tuloksista esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Tutkimuksen 1 tehoa koskevat päätetapahtumat

Tehoa koskevat päätetapahtumat	Siltuksimabi + optimaalinen tukihoido	Lumelääke + optimaalinen tukihoido	p-arvo ^a
Ensisijainen tehon päätetapahtuma			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (riippumaton arvio)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Toissijaiset tehon päätetapahtumat			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (tutkijan arvio)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Paras vaste kasvaimessa (riippumaton arvio)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Paras vaste kasvaimessa (tutkijan arvio)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Aika hoidon epäonnistumiseen	Ei saavutettu	134 vrk	0,0084; riskisuhde 0,418
Hemoglobiinipitoisuuden suureneminen > 15 g/l (0,9 mmol/l) viikolla 13/potilasjoukko, jossa vaste hemoglobiinipitoisuudessa oli arvioitavissa	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Kasvaimessa ja oireissa todetun vasteen kesto aika (vrk) - riippumaton arvio, mediaani (min, max)	340 (55, 676) ^b	N/A ^c	N/A
Pitkäkestoinen täydellinen vaste oireissa ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Oireissa todetun pitkäkestoisen täydellisen vasteen kesto aika (vrk), mediaani (min, max)	472 (169, 762) ^e	N/A	N/A

- ^a Korjattu kortikosteroidien käytön mukaan satunnaistamisajankohtana
- ^b 19 potilaan tiedot kaikkiaan 20 kasvaimessa ja oireissa todetun vasteen saaneesta potilaasta poistettiin ensisijaisen analyysin ajankohtana, koska vaste säilyi edelleen
- ^c N/A = ”Ei sovellu”, lumeryhmässä ei ollut yhtään vasteen saanutta, joten kesto aika ei sovellu
- ^d Oireissa todetuksi täydelliseksi vasteeksi määriteltiin MCD:n oireiden kokonaispisteiden pieneneminen 100 % lähtötilanteesta vähintään 18 viikon ajaksi ennen hoidon epäonnistumista
- ^e 11 potilaan tiedot kaikkiaan 13 oireiden suhteen täydellisen vasteen saaneesta potilaasta poistettiin, koska vaste säilyi edelleen

MCD:hen liittyvät oireet ja löydökset kerättiin prospektiivisesti. Kaikkien oireiden kokonaispisteet (joihin viitataan MCD-oireiden kokonaispisteinä) ovat MCD-oireiden ja -löydösten [MCD:hen yleensä liittyvät (uupumus, sairaudentunne, liikkahikoilu, yöaikainen hikoilu, kuume, painonlasku, ruokahaluttomuus, kasvainkipu, hengenahdistus ja kutina), autoimmuunioireet, nesteiden kertyminen elimistöön, neuropatia ja ihosairaudet] vaikeusasteluokkien (NCI-CTCAE-luokituksen) summa. Jokaisessa syklistä laskettiin prosenttimuutos lähtötilanteen MCD-oireista ja -löydöksistä sekä MCD-oireiden kokonaispisteistä. Oireissa todetuksi täydelliseksi vasteeksi määriteltiin MCD-oireiden kokonaispisteiden pieneneminen 100 % lähtötilanteesta vähintään 18 viikon ajaksi ennen hoidon epäonnistumista.

Hemoglobiinipitoisuudessa todetuksi vasteeksi määriteltiin muutos ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) lähtötilanteesta viikolla 13. Hemoglobiinivasteessa havaittiin siltuksimabiryhmän ja lumeryhmän välillä tilastollisesti merkitsevä ero (61,3 % vs. 0 %; $p = 0,0002$).

Alaryhmäanalyysit

Eri potilasryhmien sekä ensisijaisesta että toissijaisista päätetapahtumista tehdyissä analyyseissä huomioitiin ikä (< 65-vuotiaat ja ≥ 65 -vuotiaat), rotu (valkoihoiset ja muut kuin valkoihoiset), maantieteellinen alue (Pohjois-Amerikka, Eurooppa, Lähi-itä ja Afrikka sekä Aasian-Tyynenmeren alue), kortikosteroidien käyttö lähtötilanteessa (kyllä tai ei), aiempi hoito (kyllä tai ei), MCD:n histologia (plasmaattinen ja sekamuotoinen histologia). Nämä analyysit osoittivat yhdenmukaisesti, että hoitoteho oli siltuksimabiryhmässä parempi lukuun ottamatta hyaliinivaskulaarisen variantin potilasryhmää, jossa yksikään potilas ei saavuttanut määriteltyä ensisijaista päätetapahtumaa. Hyaliinivaskulaarisen variantin potilasryhmässä hoitotehon osoitettiin olleen kaikkien tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien osalta yhdenmukaisesti parempi siltuksimabihoitoa saaneilla potilailla. Yhteenveto Tutkimuksen 1 valikoiduista tehoja koskevista tuloksista hyaliinivaskulaarisen variantin potilasryhmässä esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4. Tutkimuksen 1 valikoidut tehoa koskevat päätetapahtumat hyaliinivaskulaarisen variantin potilasryhmässä

Tehoa koskevat päätetapahtumat	Siltuksimabi + optimaalinen tukihoito	Lumelääke + optimaalinen tukihoito	95 %:n luottamusväli ^a
Ensisijainen tehon päätetapahtuma			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (riippumaton arvio)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A; N/A) ^b
Toissijaiset tehon päätetapahtumat			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (tutkijan arvio)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Paras vaste kasvaimessa (riippumaton arvio)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Paras vaste kasvaimessa (tutkijan arvio)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Aika hoidon epäonnistumiseen	206 vrk	70 vrk	(0,17; 1,13) ^c
Hemoglobiinipitoisuuden suureneminen > 15 g/l (0,9 mmol/l) viikolla 13/potilasjoukko, jossa vaste hemoglobiinipitoisuudessa oli arvioitavissa	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Pitkäkestoinen täydellinen vaste oireissa ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

- ^a osuuksissa todetun eron 95 %:n luottamusväli
- ^b N/A = ”Ei sovellu”, koska yhtään vasteen saanutta ei ollut eikä 95 %:n luottamusväli siksi sovellu
- ^c Riskisuhteen 95 %:n luottamusväli
- ^d Oireissa todetuksi täydelliseksi vasteeksi määriteltiin MCD:n oireiden kokonaispisteiden pieneneminen 100 % lähtötilanteesta vähintään 18 viikon ajaksi ennen hoidon epäonnistumista

Tutkimus 2

Tietoa hoidon tehosta Castlemanin tautia sairastavilla potilailla on saatavissa Tutkimuksen 1 lisäksi myös yhdellä potilasryhmällä tehdystä vaiheen 1 tutkimuksesta (Tutkimus 2). Tässä tutkimuksessa siltuksimabihoitoa sai 37 Castlemanin tautia sairastavaa potilasta, joista 35 sairasti MCD:tä. Riippumaton arvio 16 MCD:hen hoitoa annoksina 11 mg/kg kolmen viikon välein saaneen potilaan kasvainten kokonaisvasteluvuksi oli 43,8 %, joista 6,3 %:lla oli täydellinen vaste. Kaikki kasvaimessa todetut vasteet kestivät > 18 viikkoa. Tässä tutkimuksessa kaikkiaan 35 MCD-potilaasta 16 potilaan histologinen alatyyppejä oli hyaliinivaskulaarinen variantti. Näistä potilaista 31 % sai riippumattoman arvion perusteella radiologisen vasteen ja 88 %:lla todettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty kliinisesti hyödyttävä vaste.

Tutkimus 3

Vaiheen 2 avoimessa, satunnaistamattomassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin pidennetyt siltuksimabihoitoon turvallisuutta ja tehoa 60 MCD-potilaalla, jotka olivat aiemmin olleet mukana Tutkimuksessa 1 (41 potilasta) tai Tutkimuksessa 2 (19 potilasta). Siltuksimabihoitoon keston mediaani oli 5,52 vuotta (vaihteluväli: 0,8–10,8 vuotta); yli 50 % potilaista sai siltuksimabihoitoa \geq 5 vuoden ajan. Kuuden vuoden (mediaani) seurannan jälkeen yksikään 60 potilaasta ei ollut kuollut, ja taudin osoitettiin pysyneen hallinnassa 58 potilaalla 60 potilaasta.

Suurin kokonaisannos kliinisissä tutkimuksissa

Suurin kliinisissä tutkimuksissa tähän mennessä annettu kokonaismäärä siltuksimabia oli 2190 mg/annos (11 mg/kg).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset siltuksimabivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien Castlemanin taudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) seerumissa suurenevät siltuksimabin ensimmäisen antokerran jälkeen (annokset 0,9–15 mg/kg) suhteessa annokseen ja puhdistuma (CL) oli annoksesta riippumaton. Puhdistuma oli suositusannoksena (11 mg/kg kerran kolmessa viikossa) annetun kerta-annoksen jälkeen $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/vrk, ja puoliintumisaika oli $16,3 \pm 4,2$ vuorokautta. Siltuksimabin puhdistuman todettiin suositusannosten toistuvan annon jälkeen olevan muuttumaton ajan suhteen, ja systeeminen kertyminen oli kohtalaista (kumulaatioindeksi 1,7). Pitoisuus seerumissa saavutti ensimmäisen annoksen jälkeisen puoliintumisaajan mukaisesti vakaan tilan pitoisuudet kuudenteen infuusioon (antoväli kolme viikkoa) mennessä, jolloin keskimääräinen (\pm keskiahajonta) huippupitoisuus oli 332 ± 139 mikrog/ml ja alin pitoisuus oli 84 ± 66 mikrog/ml.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin vasta-aineiden muodostuminen lääkkeelle (immunogeenisuus) on mahdollista. Siltuksimabin immunogeenisuutta on tutkittu entsyymi-immunomenetelmällä (antigen-bridging enzyme immunoassay, EIA) ja immunokemiallisella elektrokemiluminometrialla (electrochemiluminescence-based immunoassay, ECLIA).

Kliinisissä tutkimuksissa, monoterapia- ja yhdistelmähoitotutkimukset mukaan lukien, oli näytteet siltuksimabin vasta-aineiden testaamiseksi käytettävissä yhteensä 432 potilaalta. Näistä 189 potilasta, joilta oli vähintään yksi näyte, testattiin ECLIA-määrityksellä, joka on lääkevalmisteelle erittäin tolerantti. Havaittavissa olevien siltuksimabin vasta-aineiden ilmaantuvuus oli kaikkiaan 0,9 % (4/432), ja 2,1 % (4/189) potilailla, joilta oli vähintään yksi näyte ja jotka testattiin ECLIA-

määrityksellä, joka on lääkevalmisteelle erittäin tolerantti. Neljän potilaan kaikista positiivisista näytteistä, joissa todettiin havaittavia siltuksimabin vasta-aineita, tehtiin lisäksi immunogeeniset analyysit. Yhdelläkään näistä potilaista ei ollut neutraloivia vasta-aineita. Potilailla, joille vasta-aineita siltuksimabille todettiin kehittyneen, ei havaittu näyttöä muuttuneesta turvallisuudesta tai tehosta.

Erytisipotilasryhmät

Tutkimusten yhdistetyt populaatiofarmakokineettiset analyysit tehtiin 378 potilaan tiedoista. Näillä potilailla oli erilaisia sairauksia, joiden hoitoon he saivat siltuksimabia ainoana lääkeaineena annoksina 0,9–15 mg/kg. Analyyseissä arvioitiin usean muuttujan vaikutuksia siltuksimabin farmakokinetiikkaan.

Siltuksimabin puhdistuma oli painavammilla potilailla suurempi, mutta annosta ei tarvitse muuttaa painon perusteella, koska annostus perustuu painoon (mg/kg). Seuraavilla tekijöillä ei ollut kliinistä vaikutusta siltuksimabin puhdistumaan: sukupuoli, ikä ja etninen tausta. Siltuksimabin vasta-aineiden esiintymisen vaikutusta ei tutkittu, koska siltuksimabin vasta-aineille positiiviseksi todettuja potilaita ei ollut riittävästi.

Iäkkäät potilaat

Siltuksimabin populaatiofarmakokinetiikka analysoitiin demografisten ominaisuuksien vaikutusten selvittämiseksi. Tulokset osoittivat, ettei siltuksimabin farmakokinetiikkaan yli 65-vuotiailla potilailla liittynyt merkittäviä eroja verrattuna 65-vuotiaisiin tai nuorempiin potilaisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta siltuksimabin farmakokinetiikkaan selvittäviä varsinaisia tutkimuksia ei ole tehty. Jos potilaan laskennallinen kreatiniinipuhdistuma oli lähtötilanteessa 12 ml/min tai suurempi, tällä ei ollut merkittävää vaikutusta siltuksimabin farmakokinetiikkaan. Tässä tietueessa oli mukana neljä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 12–30 ml/min) sairastavaa potilasta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta siltuksimabin farmakokinetiikkaan selvittäviä varsinaisia tutkimuksia ei ole tehty. Jos potilaan alaniini-transaminaasipitoisuus oli lähtötilanteessa enintään 3,7 kertaa normaaliarvojen ylärajan, albumiinipitoisuus oli lähtötilanteessa 15–58 g/l ja bilirubiinipitoisuus oli lähtötilanteessa 1,7–42,8 mg/dl, tällä ei ollut merkittävää vaikutusta siltuksimabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Siltuksimabin turvallisuutta ja tehoa pediatrialle potilaille ei ole varmistettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa, joissa nuorille cynomolgus-apinoille annettiin siltuksimabiannoksia 9,2 mg/kg/viikko ja 46 mg/kg/viikko (enimmillään 22-kertainen altistus 11 mg/kg kolmen viikon välein saavien potilaiden altistukseen nähden), ei havaittu viitteitä toksisuudesta. KLH (Keyhole limpet hemocyanin) -immunisaation jälkeen havaittiin T-soluriippuvaisen vasta-ainevasteen heikentyneen hieman ja pernan itukeskusten koon pienentyneen, minkä katsottiin olleen farmakologinen vaste IL-6:n estymiseen ja ettei tällä ole toksikologista merkitystä.

Siltuksimabi (9,2 mg/kg/viikko ja 46 mg/kg/viikko) ei aiheuttanut toksisuutta cynomolgus-apinoiden lisääntymiselimiin. Kun hiirten ihon alle annettiin hiiren monoklonaalista IL-6-vasta-ainetta, vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen ei havaittu.

Kun siltuksimabia annettiin alkion ja sikiön kehitystä koskevan tutkimuksen aikana tiineiden cynomolgus-apinoiden laskimoon (gestaatiopäivinä 20–118) annoksina 9,2 mg/kg/viikko ja 46 mg/kg/viikko, emoon tai sikiöön kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Siltuksimabi läpäisi istukan gestaation aikana, jolloin siltuksimabipitoisuus sikiön seerumissa oli gestaatiopäivänä 140

samankaltainen kuin emon seerumissa. Sikiöstä gestaatiopäivänä 140 otettujen imukudoksenäytteiden histopatologinen tutkimus ei osoittanut morfologisia poikkeavuuksia immuunijärjestelmän kehityksessä.

Siltuksimabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu jyrsijöillä. Siltuksimabilla ja muilla IL-6:n estäjillä tehdyistä tutkimuksista saatu näyttö viittaa siihen, että siltuksimabista aiheutuvan karsinogeenisuuden mahdollisuus on pieni. Näyttö viittaa kuitenkin siihen, että IL-6:n estyminen saattaa suppressoida immuunivasteita ja immuunivalvontaa sekä heikentää puolustuskykyä jo muodostuneita kasvaimia vastaan. Lisääntynyttä alttiutta tiettyntyyppisten kasvainten kehittymiseen ei siksi voida täysin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Sakkarosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo
3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen
Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys on osoitettu 8 tuntiin asti huoneenlämmössä (ks. kohta 6.6.).

Valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti, ellei avaamis-/käyttökuntoon saattamis-/laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.
Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
8 ml:n tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irtinapsautettava kiekko ja joka sisältää 100 mg siltuksimabia. Pakkauskoko: 1 injektio pullo.

SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
30 ml:n tyyppi 1 lasinen injektio pullo, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisineti sekä irtinapsautettava kiekko ja joka sisältää 400 mg siltuksimabia. Pakkauskoko: 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

- Noudata aseptista tekniikkaa.
- Laske annos, tarvittava käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen kokonaistilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä. Käyttökuntoon saattamiseen suositeltava neulakoko on 21 G, 1½ tuumaa (38 mm). Infuusiopussien (250 ml) pitää sisältää 5-prosenttista glukoosia ja niiden pitää olla valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) tai polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää PE-pulloja.
- Anna SYLVANT-injektioipullo(je)n lämmitä huoneenlämpöön (15 °C – 25 °C) noin 30 minuutin ajan. SYLVANTin on pysyttävä huoneenlämpöisenä koko käyttökuntoon saattamisen ajan.

Jokainen 100 mg:n injektioipullo saatetaan käyttökuntoon 5,2 ml:lla kertakäyttöön tarkoitettua injektioneiteisiin käytettävää vettä, jotta liuoksen pitoisuudeksi saadaan 20 mg/ml.

Jokainen 400 mg:n injektioipullo pitää saattaa käyttökuntoon 20 ml:lla kertakäyttöön tarkoitettua injektioneiteisiin käytettävää vettä, jotta liuoksen pitoisuudeksi saadaan 20 mg/ml.

- Pyörittele käyttökuntoon saatettavia injektioipulloja varovasti (EI SAA RAVISTAA, KÄÄNNELLÄ EIKÄ PYÖRITELLÄ VOIMAKKAASTI), jotta kuiva-aine liukenee paremmin. Älä poista sisältöä injektioipullostani ennen kuin kuiva-aine on liennut täysin. Kuiva-aineen pitäisi liueta alle 60 minuutissa. Tarkista ennen annoksen valmistamista, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia havaittavissa. Älä käytä liuosta, jos se näyttää samealta tai siinä on vierashiukkasia ja/tai värimuutoksia havaittavissa.
- Laimenna koko käyttökuntoon saatettu liuostilavuus 250 ml:aan steriiliä 5-prosenttista glukoosiliuosta poistamalla 250 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta sisältävästä pussista käyttökuntoon saatettua SYLVANT-tilavuutta vastaava tilavuus. Lisää käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen koko tilavuus hitaasti 250 ml:n infuusiopussiin. Sekoita varovasti.
- Käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 2 tuntia ennen sen lisäämistä infuusiopussiin. Infuusion pitää päättyä 6 tunnin kuluessa siitä, kun käyttökuntoon saatettu liuos lisätään infuusiopussiin. Anna laimennettu liuos 1 tunnin kestoisena infuusiona käyttämällä antolaitetta, joka on päällystetty PVC:llä tai polyuretaanilla (PU) tai PE:llä ja jonka letkussa on 0,2 mikronin polyeetterisulfoni (PES) -suodatin. SYLVANT ei sisällä säilytysainetta, joten älä säilytä käyttämättä jäävää infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten.
- Fysikaalista biokemiallista yhteensopivuutta ei ole tutkittu SYLVANTin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen annon arvioimiseksi. Älä anna SYLVANTin kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä infuusiona saman laskimolinjan kautta.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

EUSA Pharma
(Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
EU/1/14/928/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2 huhtikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanti

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Perustettava rekisteri tietojen keräämiseksi Castlemanin tautia sairastavista potilaista, joille Sylvant-hoitoa saatetaan antaa tai jotka parhaillaan saavat Sylvant-hoitoa. Rekisterinpitoa pitää jatkaa niin kauan, kunnes siinä on mukana 100 potilasta tai 5 vuoden ajan sen mukaan, kumpi näistä saavutetaan aikaisemmin. Myyntiluvan haltijan on toimitettava CHMP:lle taulukkomuotoiset tiedot 12 kuukauden välein määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR:n) toimitusaikataulun mukaisesti, ja näihin tietoihin pitää sisältyä vain ne potilaat, joille siltuksimabihoitoa saatetaan antaa.	Tutkimus-suunnitelma: 31.12.2014 Ensimmäinen taulukko- muotoinen päivitys: 30.11.2015 (PSUR:n oletetun toimitus- ajankohdan mukaisesti)

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
siltuksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg siltuksimabia. 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 20 mg siltuksimabia.

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg siltuksimabia. 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 20 mg siltuksimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, sakkaroosi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

EUSA Pharma
(Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
siltuksimabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

SYLVANT 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos siltuksimabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä SYLVANT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SYLVANTia
3. Miten SYLVANTia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SYLVANTin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä SYLVANT on ja mihin sitä käytetään

Mitä SYLVANT on

SYLVANT on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena siltuksimabia. Siltuksimabi on monoklonaalinen vasta-aine (erityinen valkuaisaine eli proteiini), joka sitoutuu elimistössä valikoivasti antigeeniin (kohdeproteiiniin), jota kutsutaan interleukiini-6:ksi (IL-6).

Mihin SYLVANTia käytetään

SYLVANTia käytetään multisentrisen Castlemanin taudin (MCD) hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole ihmisen immuunikatovirus- (HIV) tai ihmisen herpesvirus-8 (HHV-8) -infektiota. MCD:ssä kehon imusolmukkeisiin kehittyy hyvänlaatuisia kasvaimia (jotka eivät liity syöpään). Tähän sairauteen saattaa liittyä oireina väsymyksen tunnetta, yöhikoilua, kihelmöintiä ja ruokahaluttomuutta.

Miten SYLVANT vaikuttaa

MCD-potilaiden elimistö tuottaa liikaa IL-6:tta, ja tämän oletetaan edistävän tiettyjen solujen poikkeavaa kasvua imusolmukkeissa. Siltuksimabi sitoutuu IL-6:een ja estää siten IL-6:n aktiivisuutta ja pysäyttää solujen poikkeavan kasvun. Tämä auttaa pienentämään hoidettavien imusolmukkeiden kokoa, mikä vähentää sairauden oireita, jolloin sinun on helpompaa suoriutua päivittäisistä toimitasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SYLVANTia

Sinulle ei saa antaa SYLVANTia

- jos sinulla on vaikea-asteinen allergia siltuksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkäriin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat SYLVANTia

- jos sinulla on parhaillaan infektio, sillä SYLVANT voi heikentää elimistösi kykyä havaita tai torjua infektioita, ja infektiot voivat pahentua.

- jos rokotuksen ottaminen on nyt tai lähiaikoina ajankohtainen, koska joitakin rokotteita ei saa antaa SYLVANT-hoidon aikana.
- jos veresi rasvapitoisuus on suuri (hypertriglyseridemia), koska SYLVANT saattaa suurentaa näitä veriarvoja. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeitä näiden arvojen korjaamiseen.
- jos sairastat esim. mahahaavaa tai divertikuliittia, sillä nämä saattavat lisätä riskiä, että mahalaukkuun tai suoleen muodostuu repeämä (maha-suolikanavan perforaatio). Tällaisen repeämän oireita ovat mm. paheneva mahakipu, pahoinvointi, ulostamiseen liittyvät muutokset ja kuume. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä, ota heti yhteyttä lääkäriin.
- jos sinulla on maksasairaus tai verestä tehtävien maksakokeiden muutoksia. Lääkäri seuraa vointiasi ja maksasi toimintaa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan SYLVANT-hoitoa.

Allergiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu vaikea-asteinen allerginen reaktio infuusion aikana tai sen jälkeen. Oireita ovat hengitysvaikeudet, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, voimakas huimaus tai pyörrytys, huulten turpoaminen tai ihottuma.

Infektiot

Saatat olla alttiimpi saamaan infektioita SYLVANT-hoidon aikana.

Nämä infektiot saattavat olla vakavia, kuten keuhkokuume tai verenmyrkytys (kutsutaan myös sepsikseksi).

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu SYLVANT-hoidon aikana infektion oireita. Oireita ovat yskä, flunssan kaltaiset oireet, sairaudentunne, ihon punoitus tai kuumotus, kuume. Lääkäri saattaa heti lopettaa SYLVANT-hoidon.

Lapset ja nuoret

Ei tiedetä, onko SYLVANT-hoito turvallinen ja tehokas tälle potilasryhmälle, joten SYLVANT-valmistetta ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja SYLVANT

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- teofylliiniä, jota käytetään astman hoitoon
- varfariinia, joka on verenohennuslääke
- siklosporiinia, jota käytetään elinsiirtojen aikana ja jälkeen
- ehkäisytabletteja raskauden ehkäisemiseen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin sinulle annetaan SYLVANT-hoitoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- SYLVANT-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Ei tiedetä, vaikuttaako SYLVANT lapseen tai raskaana olevaan tai imettävään naiseen.
- Et saa tulla raskaaksi SYLVANT-hoidon aikana etkä 3 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on tänä aikana käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jos olet raskaana ja tarvitset hoitoa MCD:hen, lääkäri saattaa joissakin tapauksissa katsoa, että SYLVANT-hoidon hyödyt terveydellesi ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit, mukaan lukien lisääntynyt infektoriski ja tiettyjen rokotteiden vauvoille antoon liittyvä riski, jos äiti on saanut SYLVANT-hoitoa raskauden aikana.
- Ei tiedetä, erittyykö SYLVANT rintamaitoon. Sinun ja lääkärin on yhdessä päätettävä, jatkatko SYLVANT-hoitoa vai imetätkö lasta ja lopetat SYLVANT-hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

SYLVANT ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa, pyöräillä tai käyttää työkaluja tai koneita.

3. Miten SYLVANTia annetaan

SYLVANT-hoidon antaa aina lääkäri tai sairaanhoitaja vain sairaalassa tai klinikalla.

- Suositeltu annos on 11 milligrammaa per painokilo, joka annetaan kerran kolmessa viikossa.
- SYLVANT annetaan infuusiona laskimoon (tiputuksena suoneen, tavanomaisesti käsivarteen).
- Infuusio annetaan hitaasti 1 tunnin aikana.
- Vointiasi seurataan SYLVANTin annon aikana haittavaikutusten havaitsemiseksi.
- Saat hoitoa niin kauan kunnes sinä ja lääkäri olette sitä mieltä, ettet enää hyödy hoidosta.

Jos saat enemmän SYLVANTia kuin sinun pitäisi

Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen, on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Jos epäilet saaneesi liikaa SYLVANTia, kerro siitä heti lääkärille tai hoitajalle. Ei tiedetä, millaisia haittavaikutuksia liian suuren SYLVANT-annoksen antamisesta voi aiheutua.

Jos lopetat SYLVANT-hoidon

Älä lopeta SYLVANT-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Kerro lääkärille heti, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia, sillä hoitosi saattaa olla tarpeen lopettaa.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:sta):

- vaikea-asteinen allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla hengitysvaikeudet, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, voimakas huimaus tai pyörrytys, huulten turpoaminen tai ihottuma.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- veren valkosolun määrän väheneminen (neutropenia)
- verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- kutina
- ihottuma, kutiseva ihottuma (ekseema)
- suuri veren rasvapitoisuus (hypertriglyseridemia)
- suuri veren virtsahappopitoisuus, mistä saattaa aiheutua kihti
- poikkeavuudet munuaisten toimintakokeissa
- käsivarsien, jalkojen, kaulan tai kasvojen turpoaminen
- korkea verenpaine
- hengitystieinfektio, kuten nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektiot
- virtsatieinfektio
- flunssa
- kurkkukipu

- mahakipu tai epämiellyttävät tuntemukset mahassa, ummetus, ripuli, närästys, haavaumat suussa, pahoinvointi, oksentelu
- huimauksen tunne
- päänsärky
- nivelkipu, käsivarsien tai säärien kipu
- painon nousu.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- suuri veren kolesterolipitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. SYLVANTin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä läpikuultamattomia tai vierashiukkasia ja/tai jos liuoksen väri näyttää muuttuneen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä SYLVANT sisältää

- Vaikuttava aine on siltuksimabi. Yksi kertakäyttöinen injektiopullo sisältää 100 mg siltuksimabia. Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää siltuksimabia 20 mg/ml.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- SYLVANT on pakattu lasiseen injektiopulloon, joka sisältää valkoista kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusioliuosta varten (kuiva-aine välikonsentraattia varten).
- SYLVANTia on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

EUSA Pharma
(Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

1. Noudata aseptista tekniikkaa.
2. Laske annos, tarvittava käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen kokonaistilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä. Käyttökuntoon saattamiseen suositeltava neulakoko on 21 G, 1½ tuumaa (38 mm). Infuusiopussien (250 ml) pitää sisältää 5-prosenttista glukoosia ja niiden pitää olla valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) tai polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää PE-pulloja.
3. Anna SYLVANT-injektioipullo(je)n lämmitä huoneenlämpöön (15 °C – 25 °C) noin 30 minuutin ajan. SYLVANTin on pysyttävä huoneenlämpöisenä koko käyttökuntoon saattamisen ajan.
Jokainen injektioipullo saatetaan käyttökuntoon 5,2 ml:lla kertakäyttöön tarkoitettua injektioneesteisiin käytettävää vettä, jotta liuoksen pitoisuudeksi saadaan 20 mg/ml.
4. Pyörittele käyttökuntoon saatettavia injektioipulloja varovasti (EI SAA RAVISTAA, KÄÄNNELLÄ EIKÄ PYÖRITELLÄ VOIMAKKAASTI), jotta kuiva-aine liukenee paremmin. Älä poista sisältöä injektioipullosta ennen kuin kuiva-aine on liuennut täysin. Kuiva-aineen pitäisi liueta alle 60 minuutissa. Tarkista ennen annoksen valmistamista, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia havaittavissa. Älä käytä liuosta, jos se näyttää samealta tai siinä on vierashiukkasia ja/tai värimuutoksia havaittavissa.
5. Laimenna koko käyttökuntoon saatettu liuostilavuus 250 ml:aan steriiliä 5-prosenttista glukoosiliuosta poistamalla 250 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta sisältävästä pussista käyttökuntoon saatettua SYLVANT-tilavuutta vastaava tilavuus. Lisää käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen koko tilavuus hitaasti 250 ml:n infuusiopussiin. Sekoita varovasti.
6. Käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 2 tuntia ennen sen lisäämistä infuusiopussiin. Infuusion pitää päättyä 6 tunnin kuluessa siitä, kun käyttökuntoon saatettu liuos lisätään infuusiopussiin. Anna laimennettu liuos 1 tunnin kestoisena infuusiona käyttämällä antolaitetta, joka on päällystetty PVC:llä tai polyuretaanilla (PU) tai PE:llä ja jonka letkussa on 0,2 mikronin polyeetterisulfoni (PES) -suodatin. SYLVANT ei sisällä säilytysainetta, joten älä säilytä käyttämättä jäävää infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten.
7. Fysikaalista biokemiallista yhteensopivuutta ei ole tutkittu SYLVANTin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen annon arvioimiseksi. Älä anna SYLVANTin kanssa samanaikaisesti muita lääkeaineita infuusiona saman laskimolinjan kautta.
8. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

SYLVANT 400 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos siltuksimabi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä SYLVANT on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SYLVANTia
3. Miten SYLVANTia annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SYLVANTin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä SYLVANT on ja mihin sitä käytetään

Mitä SYLVANT on

SYLVANT on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena siltuksimabia. Siltuksimabi on monoklonaalinen vasta-aine (erityinen valkuaisaine eli proteiini), joka sitoutuu elimistössä valikoivasti antigeeniin (kohdeproteiiniin), jota kutsutaan interleukiini-6:ksi (IL-6).

Mihin SYLVANTia käytetään

SYLVANTia käytetään multisentrisen Castlemanin taudin (MCD) hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole ihmisen immuunikatovirus- (HIV) tai ihmisen herpesvirus-8 (HHV-8) -infektiota. MCD:ssä kehon imusolmukkeisiin kehittyy hyvänlaatuisia kasvaimia (jotka eivät liity syöpään). Tähän sairauteen saattaa liittyä oireina väsymyksen tunnetta, yöhikoilua, kihelmöintiä ja ruokahaluttomuutta.

Miten SYLVANT vaikuttaa

MCD-potilaiden elimistö tuottaa liikaa IL-6:tta, ja tämän oletetaan edistävän tiettyjen solujen poikkeavaa kasvua imusolmukkeissa. Siltuksimabi sitoutuu IL-6:een ja estää siten IL-6:n aktiivisuutta ja pysäyttää solujen poikkeavan kasvun. Tämä auttaa pienentämään hoidettavien imusolmukkeiden kokoa, mikä vähentää sairauden oireita, jolloin sinun on helpompi suoriutua päivittäisistä toimistasi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan SYLVANTia

Sinulle ei saa antaa SYLVANTia

- jos sinulla on vaikea-asteinen allergia siltuksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat SYLVANTia

- jos sinulla on parhaillaan infektio, sillä SYLVANT voi heikentää elimistösi kykyä havaita tai torjua infektioita, ja infektiot voivat pahentua.

- jos rokotuksen ottaminen on nyt tai lähiaikoina ajankohtainen, koska joitakin rokotteita ei saa antaa SYLVANT-hoidon aikana.
- jos veresi rasvapitoisuus on suuri (hypertriglyseridemia), koska SYLVANT saattaa suurentaa näitä veriarvoja. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeitä näiden arvojen korjaamiseen.
- jos sairastat esim. mahahaavaa tai divertikuliittia, sillä nämä saattavat lisätä riskiä, että mahalaukkuun tai suoleen muodostuu repeämä (maha-suolikanavan perforaatio). Tällaisen repeämän oireita ovat mm. paheneva mahakipu, pahoinvointi, ulostamiseen liittyvät muutokset ja kuume. Jos sinulle ilmaantuu jokin näistä, ota heti yhteyttä lääkäriin.
- jos sinulla on maksasairaus tai verestä tehtävien maksakokeiden muutoksia. Lääkäri seuraa vointiasi ja maksasi toimintaa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan SYLVANT-hoitoa.

Allergiset reaktiot

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu vaikea-asteinen allerginen reaktio infuusion aikana tai sen jälkeen. Oireita ovat hengitysvaikeudet, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, voimakas huimaus tai pyöräytyminen, huulten turpoaminen tai ihottuma.

Infektiot

Saatat olla alttiimpi saamaan infektioita SYLVANT-hoidon aikana.

Nämä infektiot saattavat olla vakavia, kuten keuhkokuume tai verenmyrkytys (kutsutaan myös sepsikseksi).

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu SYLVANT-hoidon aikana infektion oireita. Oireita ovat yskä, flunssan kaltaiset oireet, sairaudentunne, ihon punoitus tai kuumotus, kuume. Lääkäri saattaa heti lopettaa SYLVANT-hoidon.

Lapset ja nuoret

Ei tiedetä, onko SYLVANT-hoito turvallinen ja tehokas tälle potilasryhmälle, joten SYLVANT-valmistetta ei saa antaa lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja SYLVANT

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- teofylliiniä, jota käytetään astman hoitoon
- varfariinia, joka on verenohennuslääke
- siklosporiinia, jota käytetään elinsiirtojen aikana ja jälkeen
- ehkäisytabletteja raskauden ehkäisemiseen.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin sinulle annetaan SYLVANT-hoitoa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- SYLVANT-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Ei tiedetä, vaikuttaako SYLVANT lapseen tai raskaana olevaan tai imettävään naiseen.
- Et saa tulla raskaaksi SYLVANT-hoidon aikana etkä 3 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen. Sinun on tänä aikana käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää.
- Jos olet raskaana ja tarvitset hoitoa MCD:hen, lääkäri saattaa joissakin tapauksissa katsoa, että SYLVANT-hoidon hyödyt terveydellesi ovat suuremmat kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuvat riskit, mukaan lukien lisääntynyt infektoriski ja tiettyjen rokotteiden vauvoille antoon liittyvä riski, jos äiti on saanut SYLVANT-hoitoa raskauden aikana.
- Ei tiedetä, erittyykö SYLVANT rintamaitoon. Sinun ja lääkärin on yhdessä päätettävä, jatkatko SYLVANT-hoitoa vai imetätkö lasta ja lopetat SYLVANT-hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

SYLVANT ei todennäköisesti vaikuta kykyyn ajaa autoa, pyöräillä tai käyttää työkaluja tai koneita.

3. Miten SYLVANTia annetaan

SYLVANT-hoidon antaa aina lääkäri tai sairaanhoitaja vain sairaalassa tai klinikalla.

- Suositeltu annos on 11 milligrammaa per painokilo, joka annetaan kerran kolmessa viikossa.
- SYLVANT annetaan infuusiona laskimoon (tiputuksena suoneen, tavanomaisesti käsivarteen).
- Infuusio annetaan hitaasti 1 tunnin aikana.
- Vointiasi seurataan SYLVANTin annon aikana haittavaikutusten havaitsemiseksi.
- Saat hoitoa niin kauan kunnes sinä ja lääkäri olette sitä mieltä, ettet enää hyödy hoidosta.

Jos saat enemmän SYLVANTia kuin sinun pitäisi

Koska lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen, on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Jos epäilet saaneesi liikaa SYLVANTia, kerro siitä heti lääkärille tai hoitajalle. Ei tiedetä, millaisia haittavaikutuksia liian suuren SYLVANT-annoksen antamisesta voi aiheutua.

Jos lopetat SYLVANT-hoidon

Älä lopeta SYLVANT-hoitoa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Kerro lääkärille heti, jos huomaat seuraavia haittavaikutuksia, sillä hoitosi saattaa olla tarpeen lopettaa.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:sta):

- vaikea-asteinen allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla hengitysvaikeudet, puristuksen tunne rintakehässä, hengityksen vinkuminen, voimakas huimaus tai pyörrytys, huulten turpoaminen tai ihottuma.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- veren valkosolun määrän väheneminen (neutropenia)
- verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)
- kutina
- ihottuma, kutiseva ihottuma (ekseema)
- suuri veren rasvapitoisuus (hypertriglyseridemia)
- suuri veren virtsahappopitoisuus, mistä saattaa aiheutua kihti
- poikkeavuudet munuaisten toimintakokeissa
- käsivarsien, jalkojen, kaulan tai kasvojen turpoaminen
- korkea verenpaine
- hengitystieinfektio, kuten nenän, sivuonteloiden tai kurkun infektiot
- virtsatieinfektio
- flunssa
- kurkkukipu

- mahakipu tai epämiellyttävät tuntemukset mahassa, ummetus, ripuli, närästys, haavaumat suussa, pahoinvointi, oksentelu
- huimauksen tunne
- päänsärky
- nivelkipu, käsivarsien tai säärien kipu
- painon nousu.

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- suuri veren kolesterolipitoisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. SYLVANTin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä läpikuultamattomia tai vierashiukkasia ja/tai jos liuoksen väri näyttää muuttuneen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä SYLVANT sisältää

- Vaikuttava aine on siltuksimabi. Yksi kertakäyttöinen injektiopullo sisältää 400 mg siltuksimabia. Käyttökuntoon saatettu liuos sisältää siltuksimabia 20 mg/ml.
- Muut aineet (apuaaineet) ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja sakkaroosi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- SYLVANT on pakattu lasiseen injektiopulloon, joka sisältää valkoista kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusioliuosta varten (kuiva-aine välikonsentraattia varten).
- SYLVANTia on saatavana 1 injektiopullon pakkauksina.

Myyntiluvan haltija

EUSA Pharma
(Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Alankomaat

Valmistaja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tämä lääkevalmiste on yhtä käyttökertaa varten.

1. Noudata aseptista tekniikkaa.
2. Laske annos, tarvittava käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen kokonaistilavuus ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä. Käyttökuntoon saattamiseen suositeltava neulakoko on 21 G, 1½ tuumaa (38 mm). Infuusiopussien (250 ml) pitää sisältää 5-prosenttista glukoosia ja niiden pitää olla valmistettu polyvinyylidikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) tai polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää PE-pulloja.
3. Anna SYLVANT-injektioipullo(je)n lämmitä huoneenlämpöön (15 °C – 25 °C) noin 30 minuutin ajan. SYLVANTin on pysyttävä huoneenlämpöisenä koko käyttökuntoon saattamisen ajan.
Jokainen injektioipullo pitää saattaa käyttökuntoon 20,0 ml:lla kertakäyttöön tarkoitettua injektioneesteisiin käytettävää vettä, jotta liuoksen pitoisuudeksi saadaan 20 mg/ml.
4. Pyörittele käyttökuntoon saatettavia injektioipulloja varovasti (EI SAA RAVISTAA, KÄÄNNELLÄ EIKÄ PYÖRITELLÄ VOIMAKKAASTI), jotta kuiva-aine liukenee paremmin. Älä poista sisältöä injektioipullostasi ennen kuin kuiva-aine on liuennut täysin. Kuiva-aineen pitäisi liueta alle 60 minuutissa. Tarkista ennen annoksen valmistamista, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä värimuutoksia havaittavissa. Älä käytä liuosta, jos se näyttää samealta tai siinä on vierashiukkasia ja/tai värimuutoksia havaittavissa.
5. Laimenna koko käyttökuntoon saatettu liuostilavuus 250 ml:aan steriiliä 5-prosenttista glukoosiliuosta poistamalla 250 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta sisältävästä pussista käyttökuntoon saatettua SYLVANT-tilavuutta vastaava tilavuus. Lisää käyttökuntoon saatetun SYLVANT-liuoksen koko tilavuus hitaasti 250 ml:n infuusiopussiin. Sekoita varovasti.
6. Käyttökuntoon saatettua liuosta saa säilyttää enintään 2 tuntia ennen sen lisäämistä infuusiopussiin. Infuusion pitää päättyä 6 tunnin kuluessa siitä, kun käyttökuntoon saatettu liuos lisätään infuusiopussiin. Anna laimennettu liuos 1 tunnin kestoisena infuusiona käyttämällä antolaitetta, joka on päällystetty PVC:llä tai polyuretaanilla (PU) tai PE:llä ja jonka letkussa on 0,2 mikronin polyeetterisulfoni (PES) -suodatin. SYLVANT ei sisällä säilytysainetta, joten älä säilytä käyttämättä jäävää infuusioliuosta myöhempää käyttöä varten.
7. Fysikaalista biokemiallista yhteensopivuutta ei ole tutkittu SYLVANTin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen annon arvioimiseksi. Älä anna SYLVANTin kanssa samanaikaisesti muita lääkkeitä infuusiona saman laskimolinjan kautta.
8. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteiden kaupan nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.