

## Sylvant (siltuksimabi)

### RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

Tämä on Sylvant-valmistetta koskevan riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Sylvantin käyttö on mahdollisimman turvallista.

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Sylvant-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointilausunnon (EPAR) yhteenvedon ja Sylvantin valmistetietojen kanssa. Nämä ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

#### **Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

Castlemanin tauti on harvinainen imusuoniston sairaus (imusuonet kuljettavat nesteitä kudoksista imusolmukkeiden kautta verenkiertoon), jossa imusolmukkeiden solut alkavat kasvaa epänormaalisti, mistä syntyy hyvänlaatuisia kasvaimia. Sairautta sanotaan multisentriseksi silloin, kun se vaikuttaa useisiin imusolmukkeisiin ja muihin elimistön osiin. Potilaille on monia yleisiä oireita, joita voivat olla väsymyksen tunne, kuume, yöhikoilu, ruokahaluttomuus, perifeerinen neuropatia (hermovaurioista johtuva käsien ja jalkaterien kihelmöinti tai puutuminen) sekä maksan ja pernan laajeneminen. Multisentristä Castlemanin tautia sairastavilla potilailla voi olla vakavia komplikaatioita, kuten immuunijärjestelmän heikkeneminen, joka heikentää kykyä vastustaa tulehduksia, sekä lymfoomaa (eräs syöpätyyppi).

Castlemanin taudin yleisyyttä ei tiedetä tarkkaan, mutta on arvioitu, että Euroopassa sitä sairastaa harvempi kuin yksi 100 000 ihmisestä.

#### **Yhteenveto hoidon hyödyistä**

Sylvantia käytetään multisentrisen Castlemanin taudin hoitoon aikuispotilaille, joilla ei ole ihmisen immuunikatovirus- (HIV) tai ihmisen herpesvirus-8 (HHV-8) -infektiota. Sylvantin vaikuttava aine siltuksimabi on monoklonaalinen vasta-aine (eräs valkuaisaine eli proteiini), joka on kehitetty estämään interleukiini-6 (IL-6) -nimisen proteiinin toimintaa elimistössä. IL-6:n oletetaan edistävän tiettyjen solujen poikkeavaa kasvua imusolmukkeissa. Sylvant estää IL-6:n toimintaa ja pysäyttää siten solujen poikkeavan kasvun. Tämä auttaa pienentämään imusolmukkeiden kokoa ja vähentämään sairauden oireita.

Sylvantin vaikutusta on verrattu lumelääkkeeseen (vaikuttamatonta ainetta sisältävään hoitoon) yhdessä päätutkimuksessa. Siihen osallistui 79 vähintään 18-vuotiasta potilasta, joiden HIV- ja HHV-8-testitulokset olivat negatiivisia. Molempien ryhmien potilaat saivat myös muita lääkkeitä oireidensa helpottamiseksi. Sylvantin tehon pääasiallisena mittarina oli niiden potilaiden määrä, joiden hoitovaste kesti vähintään 18 viikkoa. Hoitovaste osoitettiin kasvainten ja sairauden oireiden vähenemisellä puoleen (osittainen vaste) tai niiden häviämällä kokonaan (täydellinen vaste). Yhteensä 53:sta Sylvantia saaneesta potilaasta 17:lle muodostui osittainen vaste ja yhdelle täydellinen vaste. Lumelääkettä sai 26 potilasta, joista kenellekään ei tullut hoitovastetta.

## Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Sylvantin käytöstä potilaille, joilla on sairauden paikallinen muoto (sairaus vaikuttaa yhteen imusolmukkeeseen; tästä käytetään myös nimitystä unisentriinen Castlemanin tauti) tai joilla on HIV- ja/tai HHV-8-infektio, ei ole saatavilla tietoja. Sylvantin käytöstä multisentristä Castlemanin tautia sairastavien lasten hoidossa ei myöskään ole tietoja, mutta tauti on lapsilla hyvin harvinainen.

Sylvantia koskevan myyntiluvan saamiseksi tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu näyttöä siitä, että Sylvant tehoaisi eri tavoin erilaisissa etnisissä ryhmissä.

## Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Verihiutalemäärän väheneminen (trombosytopenia)	<p>Trombosytopenia on hyvin yleinen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus.</p> <p>Sylvant estää IL-6:tta, mikä voi vähentää verihiutaleiden eli veren hyytymiseen vaikuttavien verisolujen määrää.</p> <p>Riskitekijöitä ovat muut lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa luuytimeen, jossa verihiutaleet kehittyvät, sekä immuunijärjestelmän häiriöt, joiden takia järjestelmä voi tuottaa verihiutaleisiin vaikuttavia vasta-aineita.</p>	Ennen jokaisen Sylvant-annoksen antoa tehdään lääkärintarkastus ja otetaan verikoe verihiutaleiden määrän määrittämiseksi.
Veren valkosolumäärän väheneminen (neutropenia)	<p>Neutropenia on hyvin yleinen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus.</p> <p>Sylvant estää IL-6:tta, mikä voi vähentää veren valkosolujen eli tulehdusta vastustavien solujen määrää. Riskitekijöitä ovat eräät muut lääkkeet ja sädehoito, joka voi vaikuttaa luuytimeen, joissa valkosolut syntyvät.</p>	Ennen jokaisen Sylvant-annoksen antoa tehdään lääkärintarkastus ja otetaan verikoe valkosolujen määrän määrittämiseksi.
Infuusioreaktiot [infuusioon liittyvät reaktiot ja vakavat yliherkkyyssreaktiot (allergiset reaktiot)]	<p>Monoklonaaliset vasta-aineet, kuten Sylvant, voivat aiheuttaa infuusioreaktioita. Oireita voivat olla kutina, ihon punoitus, rintakipu ja pahoinvointi.</p> <p>Infuusioon liittyvät reaktiot ja vakavat yliherkkyyssreaktiot (allergiset reaktiot) ovat yleisiä Sylvant-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia.</p>	<p>Jos potilaalle ilmaantuu lieviä tai keskivaikeita infuusioreaktioita, esimerkiksi antihistamiinin antoa tai infuusion antonopeuden hidastamista voidaan harkita.</p> <p>Jos reaktio on vaikea-asteinen, hoito pitää lopettaa.</p> <p>Terveystieteiden tutkimuskeskuksessa, jossa Sylvant-hoito annetaan, on oltava valmiudet vaikea-</p>

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		asteisten infuusioreaktioiden hoitoon.
Suuri veren rasvapitoisuus [hyperlipidemia (hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia)]	Triglyserideiksi kutsuttujen veren rasvojen suuri pitoisuus on hyvin yleinen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus. Kolesterolipitoisuuden suureneminen on melko harvinainen haittavaikutus.	Veren rasva-arvojen seuranta ja tarvittaessa elintapamuutokset.
Korkea verenpaine (hypertensio)	Korkea verenpaine on hyvin yleinen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus.	Verenpaineen seuranta ja tarvittaessa elintapamuutokset.
Munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaisten vajaatoiminta)	Munuaisten toiminnan heikkeneminen on hyvin yleinen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus.	Veri- ja virtsakokeiden seuranta ja tarvittaessa elintapamuutokset

#### ***Tärkeät mahdolliset riskit***

Riski	Mitä tiedetään
Maksavaurio	Maksan transaminaasien (maksaentsyymien) pitoisuus ja bilirubiinipitoisuus voivat suurentua Castlemanin taudin yhteydessä. Tämä koskee myös Sylvant-hoitoa saavia. Pitoisuuksien suureneminen voi olla merkki maksan vahingoittumisesta.
Vakavat infektiot	Castlemanin tautia sairastaville potilaille voi ilmaantua vakavia infektiota. Tämä koskee myös Sylvant-hoitoa saavia. Sylvant estää IL-6-proteiinia. Koska IL-6 torjuu osaltaan infektiota, sen vaikutuksen esto voi johtaa infektioiden ja peittää tulehduksen oireet, kuten kuumeen.
Suuri hemoglobiinipitoisuus (hemoglobiini on veren punasoluissa oleva proteiini, joka kuljettaa happea elimistöön) ja polysytemia (suurentunut veren punasolujen määrä)	Sylvant estää IL-6-proteiinia, jolloin veren hemoglobiinipitoisuus voi suurentua tavallista suuremmaksi. Tämä on melko harvinainen Sylvant-hoitoon liittyvä haittavaikutus.
Syöpä	Castlemanin tautia sairastaville potilaille voi kehittyä syöpä (lymfooma mukaan lukien). Tämä koskee myös Sylvant-hoitoa saavia. IL-6:n esto voi vaikuttaa immuunijärjestelmään, mikä voi teoriassa suurentaa syövän riskiä.
Sydänvaivat	Castlemanin tautia sairastaville potilaille voi ilmaantua sydänvaivoja. Tämä koskee myös

Riski	Mitä tiedetään
	Sylvant-hoitoa saavia. Riskitekijöitä ovat korkea verenpaine, korkea veren kolesterolipitoisuus, diabetes, tupakointi, ikä, sukupuoli (miehet), ylipaino ja sydänvaivojen esiintyminen suvussa.
Repeämän muodostuminen mahalaukkuun tai suoleen (maha-suolikanavan perforaatio)	Castlemanin tautia sairastaville potilaille voi muodostua repeämä mahalaukkuun tai suoleen. Tämä koskee myös Sylvant-hoitoa saavia. Repeämän ehkäisemiseksi on tehtävä lääkärintutkimus, jolla selvitetään mahdollinen riski, esimerkiksi onko potilaalla jokin muu sairaus, joka voi suurentaa repeämän vaaraa.
Vasta-aineiden muodostuminen Sylvantille (immunogeenisuus)	Immuunijärjestelmä voi tuottaa vasta-aineita Sylvantille. Tämä voi aiheuttaa reaktion lääkkeen annon aikana tai saada aikaan sen, että Sylvant ei tehoa. Tämän ehkäisemiseksi on tehtävä lääkärintutkimus, jolla selvitetään mahdollinen vasta-aineiden muodostumisen riski, esimerkiksi onko potilas saanut aiemmin vastaavan reaktion monoklonaaliselle vasta-aineelle.

#### ***Puuttuvat tiedot***

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskaana oleville tai imettäville naisille	Sylvantia ei ole tutkittu raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Tietoja Sylvantin käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole, joten valmistetta ei suositella käytettäväksi näille potilaille.
Käyttö 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille	Sylvantia on tutkittu vain muutamalla yli 65-vuotiaalla. Sylvantin käytöstä tässä potilasryhmässä on niukasti tietoja.
Käyttö lapsille	Sylvantia ei ole tutkittu lapsilla, jotka sairastavat Castlemanin tautia, koska tauti on lapsilla harvinainen. Tietoja Sylvantin käytöstä lasten hoidossa ei ole.
Käyttö potilaille, joilla on HIV-infektio	Sylvantia ei ole tutkittu potilailla, joilla on HIV-infektio.
Käyttö potilaille, joilla on ihmisen herpesvirus-8 (HHV-8) -infektio	Sylvantia ei ole tutkittu potilailla, joilla on HHV-8-infektio.
Käyttö potilaille, jotka ovat saaneet jonkin rokotuksen	Sylvantia ei ole tutkittu potilailla, jotka ovat saaneet jonkin rokotuksen Sylvant-hoidon aikana. Tästä syystä Sylvantin käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole tietoja.
Sylvantin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa	IL-6:n tiedetään lisäävän CYP450-maksaentsyymien aktiivisuutta eläinmalleissa. CYP450-entsyymit osallistuvat lääkkeiden pilkkomiseen elimistössä. Teoriassa Sylvantin

Riski	Mitä tiedetään
	sitoutuminen IL-6:een voi lisätä CYP450-entsyymien toimintaa ja siten lääkeaineiden hajoamista, jolloin lääkkeen teho voi heikentyä.
Käyttö potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt	Sylvantia ei ole tutkittu potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tietoja Sylvantin käytöstä tässä potilasryhmässä on niukasti.

## Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen valmistetiedoista. Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

### *Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista*

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
Rekisteri: Monikeskusrekisteri Castlemanin tautia sairastavista potilaista	Rekisteriin kerätään tietoja Castlemanin tautia sairastavista potilaista. Lisäksi arvioidaan, miten potilaat vastaavat hoitoon, miten eri hoidot valitaan ja miten turvallisia ne ovat.	Yleinen turvallisuusprofiili	Suunnitteilla	Tutkimussuunnitelma: 31.12.2014  Ensimmäinen taulukko-muotoinen päivitys: 30.11.2015
Tutkimukset: CNT0328MCD2002 ja CNT0328SMM2001	Selvittää, kehittykö potilaille vasta-aineita Sylvantille (vasta-aineet	Vasta-aineiden muodostumisen laajuus	Meneillään	CNT0328MCD2002: 4. vuosineljännes 2017 CNT0328SMM2001: 4. vuosineljännes 2016

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
	voivat heikentää Sylvantia tehoa tai aiheuttaa allergisia reaktioita)			
Tutkimus CNTO328MCD2002* avoin monikeskustutkimus, jossa selvitetään pitkäaikaisen Sylvant-hoidon turvallisuutta multisentrista Castlemanin tautia sairastavilla	Arvioida siltuksimabin pitkäaikaista turvallisuutta multisentrista Castlemanin tautia sairastavilla potilailla sekä sitä, miten hyvin Sylvant pitää potilaiden sairauden hallinnassa ja vaikuttaako se elossaoloon, mitata IL-6:n pitoisuuksia veressä ja arvioida immunogeenisuutta pitkäaikaisen Sylvant-hoidon jälkeen.	Yleinen turvallisuusprofiili.	Meneillään	Loppuraportti: 6-vuotisen tiedonkeräyksen katkaisukohdan jälkeen.
Tutkimus: CNTO328MCD2001	Toimitettava päivitetty analyysi kokonaiseossaolosta.	Vaikutus elossaoloon	Meneillään	31.8.2017
Tutkimus: CNTO328MCD2002	Toimitettava päivitetty analyysi kokonaiseossaolosta.	Vaikutus elossaoloon	Meneillään	31.8.2017

### ***Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset***

Päivitetty analyysi kokonaiseossaolosta tutkimuksissa CNTO328MCD2001 ja CNTO328MCD2002 sekä monikeskusrekisteri Castlemanin tautia sairastavista potilaista on mainittu Sylvantin myyntiluvan ehdoissa.

## **Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi 05-2014.