

Offentlig sammanfattning av riskhanteringsplanen för Sylvant (siltuximab)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen för Sylvant som beskriver de åtgärder som bör vidtas för att säkerställa att Sylvant används på säkraste möjliga sätt.

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen bör läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Sylvant, som finns på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Information om sjukdomsförekomst

Castlemans sjukdom är en sällsynt sjukdom i lymfsystemet (lymfkärnen transporterar vätska från vävnaderna till blodomloppet via lymfkörtlarna) som innebär onormal tillväxt av cellerna i lymfkörtlarna vilket leder till godartade tumörer. Sjukdomen kallas multicentrisk i de fall den drabbar flera lymfkörtlar och även andra av kroppens organ. Patienterna har flera allmänna symtom såsom trötthet, feber, nattliga svettningar, aptitlöshet, perifer neuropati (nervskada i händer och fötter vilket orsakar stickningar eller domningar) samt förstoring av lever och mjälte. Patienter med multicentrisk Castlemans sjukdom kan drabbas av allvarliga komplikationer såsom problem med immunsystemet vilket gör det svårt att bekämpa infektioner, samt lymfom (en typ av cancer).

Den exakta förekomsten av Castlemans sjukdom är okänd men i Europa uppskattas sjukdomen förekomma hos färre än 1 av 100 000 personer.

Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Sylvant används för behandling av vuxna patienter med multicentrisk Castlemans sjukdom vilka är humant immunbristvirus (hiv)-negativa och humant herpesvirus-8 (HHV-8)-negativa. Den aktiva substansen i Sylvant, siltuximab, är en monoklonal antikropp (en typ av protein) som utformats för att blockera aktiviteten av ett annat protein i kroppen som kallas interleukin-6 (IL-6). IL-6 antas bidra till den onormala tillväxten av vissa celler i lymfkörtlarna. Genom att blockera aktiviteten av IL-6 stoppar Sylvant onormal celltillväxt. Detta hjälper till att minska storleken på lymfkörtlarna och att minska symtomen av sjukdomen.

Sylvant jämfördes med placebo (verkningslös behandling) i en huvudsaklig studie. Denna studie omfattade 79 hiv-negativa och HHV-8 negativa patienter i åldern 18 år och äldre. Patienterna i båda grupperna fick dessutom andra läkemedel för att lindra symtomen. Det huvudsakliga måttet på hur väl Sylvant fungerade var andelen patienter som svarade på behandlingen under minst 18 veckor, resulterande i en 50 % minskning (partiellt svar) eller fullständigt försvinnande (fullständigt svar) av tumörer och sjukdomssymtom. Av de 53 patienter som fick Sylvant uppvisade 17 patienter partiellt svar och en uppvisade fullständigt svar. Ingen av de 26 patienter som fick placebo uppvisade något svar.

Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns ingen information om användningen av Sylvant hos patienter med den lokaliserade formen av sjukdomen (som innefattar en lymfkörtel och även kallas unicentrisk Castlemans sjukdom) eller patienter som är hiv-positiva och/eller HHV-8-positiva. Det finns heller ingen information om användningen av Sylvant hos barn med multicentrisk Castlemans sjukdom, dock förekommer sjukdomen mycket sällan hos barn.

Baserat på resultaten från de studier som utförts för att erhålla godkännande för försäljning för Sylvant finns det inget som tyder på att effekten skulle skilja mellan olika etniska grupper.

Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)	Trombocytopeni är en mycket vanlig biverkning vid behandling med Sylvant. Sylvant blockerar IL-6 vilket kan leda till minskat antal blodplättar dvs. blodkroppar som deltar i blodkoagulationen. Riskfaktorerna innefattar andra läkemedel som kan ha effekt på benmärgen där blodplättarna produceras samt problem med immunsystemet som kan leda till produktion av antikroppar som påverkar blodplättarna.	Varje dos av Sylvant ska föregås av en läkarundersökning och ett blodtest för bestämning av antalet blodplättar.
Minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)	Neutropeni är en mycket vanlig biverkning vid behandling med Sylvant. Sylvant blockerar IL-6 vilket kan leda till minskat antal vita blodkroppar som bekämpar infektioner. Riskfaktorerna innefattar vissa andra läkemedel samt strålbehandling, vilket kan påverka benmärgen där de vita blodkropparna produceras.	Varje dos av Sylvant ska föregås av en läkarundersökning och ett blodtest för bestämning av antalet vita blodkroppar.
Infusionsreaktioner [infusionsrelaterade reaktioner och allvarliga överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner)]	Monoklonala antikroppar såsom Sylvant kan orsaka infusionsreaktioner. Symtomen innefattar klåda, hudrodnad, bröstsmärta och illamående. Infusionsrelaterade reaktioner och allvarliga överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner) är en	Om patienten drabbas av milda till måttliga infusionsreaktioner kan tillförsel av läkemedel såsom antihistamin eller en sänkning av infusionshastigheten övervägas. Vid svåra reaktioner ska behandlingen avbrytas. Beredskap för behandling av

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	vanlig biverkning vid behandling med Sylvant.	svåra infusionsreaktioner ska finnas tillgänglig på den vårdinstans där Sylvant ges.
Höga nivåer av blodfetter [hyperlipidemi (hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi)]	Förhöjda nivåer av blodfetter som kallas triglycerider är en mycket vanlig biverkning vid behandling med Sylvant. Förhöjda kolesterolnivåer är en minde vanlig biverkning.	Blodfettnivån ska övervakas och livsstilsförändringar göras vid behov.
Högt blodtryck (hypertoni)	Högt blodtryck är en mycket vanlig biverkning vid behandling med Sylvant.	Blodtrycket ska övervakas och livsstilsförändringar göras vid behov.
Nedsatt njurfunktion (njurinsufficiens)	Nedsatt njurfunktion är en mycket vanlig biverkning vid behandling med Sylvant.	Blod- och urintest ska utföras och livsstilsförändringar göras vid behov.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Leverskada	Ökning av levertransaminaser (leverenzym) och bilirubinnivåer i blodet kan förekomma hos patienter med Castlemans sjukdom, även hos patienter som behandlats med Sylvant. Detta kan vara ett tecken på leverskada.
Allvarliga infektioner	Allvarliga infektioner kan förekomma hos patienter med Castlemans sjukdom, även hos patienter som behandlats med Sylvant. Sylvant blockerar proteinet IL-6 och eftersom IL-6 även hjälper till att bekämpa infektioner kan blockering av dess effekter leda till infektioner och dölja tecken på infektion såsom feber.
Höga hemoglobinnivåer (hemoglobin är ett protein i de röda blodkropparna som transporterar runt syre i kroppen) och polycytemi (ökat antal röda blodkroppar)	Sylvant blockerar proteinet IL-6 vilket kan leda till onormalt hög hemoglobinnivå. Detta är en mindre vanlig biverkning vid behandling med Sylvant.
Cancer	Cancer (inklusive lymfom) kan förekomma hos patienter med Castlemans sjukdom, även hos patienter som behandlats med Sylvant. Blockering av IL-6 kan påverka immunsystemet vilket teoretiskt sett kan öka risken för cancer.
Hjärtproblem	Hjärtproblem kan förekomma hos patienter med Castlemans sjukdom, även hos patienter som behandlats med Sylvant. Riskfaktorerna innefattar

Risk	Vad är känt
	högt blodtryck, hög kolesterolhalt i blodet, diabetes, rökning, ålder, manligt kön, övervikt och förekomst av hjärtproblem i släkten.
Uppkomst av hål eller revor i magsäcken eller tarmen (gastrointestinal perforation)	Patienter med Castlemans sjukdom, även patienter som behandlats med Sylvant, kan utveckla revor i magsäcken eller tarmarna. Förebyggande åtgärder innefattar en läkarundersökning för att utreda om patienten löper risk för detta, till exempel om patienten har någon annan sjukdom som kan öka risken för att detta sker.
Antikropps bildning mot Sylvant (immunogenicitet)	Immunsystemet kan bilda antikroppar mot Sylvant vilket kan leda till en reaktion under eller efter att Sylvant getts eller leda till utebliven effekt av Sylvant. Förebyggande åtgärder innefattar en läkarundersökning för att utreda om patienten löper risk för detta, t.ex. om patienten tidigare har drabbats av en liknande reaktion efter behandling med en monoklonal antikropp.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning hos gravida eller ammande kvinnor	Sylvant har inte studerats hos gravida eller ammande kvinnor. Information om användning av Sylvant hos dessa patienter saknas och Sylvant rekommenderas därför inte till dessa patienter.
Användning hos patienter som är 65 år eller äldre	Sylvant har endast studerats hos mycket få patienter äldre än 65 år. Det finns begränsad information om användning av Sylvant hos dessa patienter.
Användning hos barn	Sylvant har inte studerats hos barn eftersom Castlemans sjukdom sällan förekommer hos barn. Det finns ingen information om användning av Sylvant hos dessa patienter.
Användning hos patienter med hiv-infektion	Sylvant har inte studerats hos patienter med hiv-infektion.
Användning hos patienter som är smittade med humant herpesvirus-8 (HHV-8)	Sylvant har inte studerats hos patienter som smittats med HHV-8.
Användning hos patienter som har vaccinerats	Sylvant har inte studerats hos patienter som vaccinerats under behandling med Sylvant. Därför saknas information om användning av Sylvant hos dessa patienter.
Interaktion mellan Sylvant och andra läkemedel	I djurmodeller har IL-6 visats öka aktiviteten av leverenzym som tillhör gruppen CYP450, vilka deltar i nedbrytningen av läkemedel. Teoretiskt

Risk	Vad är känt
	sett kan bindning av Sylvant till IL-6 leda till ökad nedbrytning av läkemedel via CYP450-enzymen vilket kan göra dem mindre effektiva.
Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion	Sylvant har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns begränsad information om användning av Sylvant hos dessa patienter.

Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. Patientvänlig information finns tillgänglig i bipacksedeln. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln ingår i läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Sylvant finns på Fimeas webbplats www.fimea.se.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
Register: Ett multicenterregister för patienter med Castlemans sjukdom	Registret ska samla in information om patienter med Castlemans sjukdom. Registret ska dessutom hjälpa till att utvärdera hur patienterna svarar på behandlingen, val av olika behandlingar och säkerheten av dessa behandlingar.	Total säkerhetsprofil	Planerad	Studieprotokoll: 31.12.2014 Första uppdatering i tabellform: 30.11.2015
Studier: CNT0328MCD2002 och	Att utvärdera om patienterna utvecklar	Omfattningen av antikroppsproduktionen	Pågår	CNT0328MCD2002: Fjärde kvartalet av 2017

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
CNT0328SMM2001	antikroppar mot Sylvant (antikropparna kan förhindra effekten av Sylvant eller orsaka allergiska reaktioner)			CNT0328SMM2001: Fjärde kvartalet av 2016
Studie CNT0328MCD2002* En öppen multicenterstudie för att utvärdera säkerheten av långtidsbehandling med Sylvant hos personer med multicentrisk Castlemans sjukdom	Att utvärdera långtids-säkerheten av siltuximab hos patienter med multicentrisk Castlemans sjukdom, hur väl Sylvant kontrollerar patienternas sjukdom, om Sylvant har en inverkan på överlevnaden, att mäta nivån av IL-6 i blodet och att utvärdera immunogeniciteten efter långtidsbehandling med Sylvant.	Total säkerhetsprofil	Pågår	Slutrapport: Efter att data samlats in under 6 år.
Studie: CNT0328MCD2001	Att skicka in en uppdaterad analys för totalöverlevnad.	Påverkan på överlevnad	Pågår	31.8.2017
Studie: CNT0328MCD2002	Att skicka in en uppdaterad analys för totalöverlevnad.	Påverkan på överlevnad	Pågår	31.8.2017

Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

De uppdaterade analyserna för totalöverlevnad för studierna CNT0328MCD2001 och CNT0328MCD2002 samt multicenterregistret för patienter med Castlemans sjukdom är ett villkor för godkännandet för försäljning för Sylvant.

Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.

Denna sammanfattning uppdaterades senast 05-2014.