

▼ 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 laboratoriokokeet 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 <sup>a</sup>	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

<sup>a</sup> 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.

#### Eritvispotilasryhmät

##### *Läikkäät 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 valmisteen kaupp 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 infektoita, 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 multipplea myeloomaa sairastaville potilaille samanaikaisesti suurten deksametasoniannosten tai bortetomibin, 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 potilaalle 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-entsyymin 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 koskevilla 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 esiintyvyydsuokitus 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 yleisyydsuokitusluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2. Haittavaikutukset MCD:tä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa siltuksimabihoitoa saaneilla potilailla<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> 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 seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **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 signaalintekompleksin 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 varhaislajien 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 plasmakomponenttien proliferaation ja Castlemannin taudin systeemisten ilmenemismuotojen edistäjänä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Siltuksimabi esti annosriippuvasti *in vitro* IL-6-riippuvaisen hiiren plasmasytomaalilajin kasvua vasteena ihmisen IL-6:een. Hepatomaalilajin siltuksimabi esti annosriippuvasti ihmisen seerumissa esiintyvän akuutin vaiheen proteiinin amyloidin A:n IL-6:n stimuloimaa muodostumista. Siltuksimabi esti samalla tavoin annosriippuvasti ihmisen Burkittin B-lymfomaalilajin kasvua 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 kvantifointimenetelmiä.

### 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-suorituskykypisteet (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 plasmasoluvariantti 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 <sup>a</sup>
<b>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</b>			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (riippumaton arvio)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
<b>Toissijaiset tehon päätetapahtumat</b>			
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) <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A

Pitkäkestoinen täydellinen vaste oireissa <sup>d</sup>	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Oireissa todetun pitkäkestoisen täydellisen vasteen kesto aika (vrk), mediaani (min, max)	472 (169, 762) <sup>e</sup>	N/A	N/A

<sup>a</sup> Korjattu kortikosteroidien käytön mukaan satunnaistamisajankohtana

<sup>b</sup> 19 potilaan tiedot kaikkiaan 20 kasvaimessa ja oireissa todetun vasteen saaneesta potilaasta poistettiin ensisijaisen analyysin ajankohtana, koska vaste säilyi edelleen

<sup>c</sup> N/A = ”Ei sovellu”, lumeryhmässä ei ollut yhtään vasteen saanutta, joten kesto aika ei sovellu

<sup>d</sup> Oireissa todetuksi täydelliseksi vasteeksi määriteltiin MCD:n oireiden kokonaispisteiden pieneneminen 100 % lähtötilanteesta vähintään 18 viikon ajaksi ennen hoidon epäonnistumista

<sup>e</sup> 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, nesteen kertyminen elimistöön, neuropatia ja ihosairaudet] vaikeusasteluokkien (NCI-CTCAE-luokituksen) summa. Jokaisessa syklissä 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  $\geq 15$  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  $\geq 65$ -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 toissijaisien 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 <sup>a</sup>
<b>Ensisijainen tehon päätetapahtuma</b>			
Pitkäkestoinen vaste kasvaimessa ja oireissa (riippumaton arvio)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A; N/A) <sup>b</sup>
<b>Toissijaiset tehon päätetapahtumat</b>			
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) <sup>c</sup>



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 <sup>d</sup>	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

<sup>a</sup> osuuksissa todetun eron 95 %:n luottamusväli

<sup>b</sup> N/A = ”Ei sovellu”, koska yhtään vasteen saanutta ei ollut eikä 95 %:n luottamusväli siksi sovellu

<sup>c</sup> Riskisuhteen 95 %:n luottamusväli

<sup>d</sup> 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 pidennetyn siltuksimabihoidon turvallisuutta ja tehoa 60 MCD-potilaalla, jotka olivat aiemmin olleet mukana Tutkimuksessa 1 (41 potilasta) tai Tutkimuksessa 2 (19 potilasta). Siltuksimabihoidon 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 pediatrien potilasryhmien Castlemanin taudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Pitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) seerumissa suurenevivat 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 ( $\pm$  keskihajonta) huippupitoisuus oli  $332 \pm 139$  mikrog/ml ja alin pitoisuus oli  $84 \pm 66$  mikrog/ml.

### Immunogeenisyys

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin vasta-aineiden muodostuminen lääkkeelle (immunogeenisyys) on mahdollista. Siltuksimabin immunogeenisyyttä 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.

#### Erityispotilasryhmät

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 alaniiniintransaminaasipitoisuus 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 imukudosnäytteiden histopatologinen tutkimus ei osoittanut morfologisia poikkeavuuksia immuunijärjestelmän kehityksessä.

Siltuksimabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu jyrksijöillä. 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. Lisääntyntä alttiutta tiettyntyyppisten kasvainten kehittymiseen ei siksi voida täysin sulkea pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Histidiini  
Histidiinihydrokloridimonohydraatti  
Polysorbaatti 80  
Sakkaroosi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kestoaika**

Avaamaton injektiopullo  
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 injektiopullo, jossa on elastomeerisuljin ja alumiinisinetti sekä irtinapsautettava kiekko ja joka sisältää 100 mg siltuksimabia. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

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

## 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 injektiopullojen 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 polyvinyylikloridista (PVC) tai polyolefiinista (PO) tai polypropeenista (PP) tai polyeteenistä (PE). Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää PE-pulloja.
- Anna SYLVANT-injektiopullo(je)n lämmetä huoneenlämpöön (15 °C – 25 °C) noin 30 minuutin ajan. SYLVANTin on pysyttävä huoneenlämpöisenä koko käyttökuntoon saattamisen ajan.

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

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

- Pyörittele käyttökuntoon saatettavia injektiopulloja varovasti (EI SAA RAVISTAA, KÄÄNNELLÄ EIKÄ PYÖRITELLÄ VOIMAKKAASTI), jotta kuiva-aine liukenee paremmin. Älä poista sisältöä injektiopullostasi 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.
- 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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

## **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: PP kuukausi VVVV

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04/2019

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