

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 100 mg siltuksimab pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.

SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 400 mg siltuksimab pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.

Siltuksimab er et kimært (humant-murint) immunglobulin G1 κ (IgG1 κ) monoklonalt antistoff produsert i en ovariecellelinje fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Produktet er et frysetørret hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

SYLVANT er indisert til behandling av voksne pasienter med multisentrisk Castlemans sykdom (MCD), som er humant immunsviktvirus (HIV)-negative og humant herpesvirus-8 (HHV-8)-negative.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal administreres av kvalifisert helsepersonell og under adekvat medisinsk tilsyn.

Dosering

Anbefalt dose er 11 mg/kg siltuksimab gitt i løpet av 1 time som en intravenøs infusjon administrert hver 3. uke inntil behandlingssvikt.

Behandlingskriterier

Hematologiske laboratorieprøver skal tas før hver dose av SYLVANT-behandling de første 12 månedene og deretter før hver tredje doseringssyklus. Før administrering av infusjonen bør foreskrivende lege vurdere å utsette behandlingen dersom behandlingskriteriene beskrevet i tabell 1 ikke oppfylles. Dosereduksjon er ikke anbefalt.

Tabell 1: Behandlingskriterier

Laboratorieparameter	Krav før første administrasjon av SYLVANT	Kriterier for gjentatt behandling
Absolutt nøytrofiltall	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocytaltall	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobin ^a	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)

^a SYLVANT kan øke hemoglobinnivået hos MCD-pasienter

Behandling med SYLVANT skal utsettes dersom pasienten har en alvorlig infeksjon eller alvorlig ikke-hematologisk toksisitet, og kan startes igjen med samme dose etter restituering.

Dersom pasienten får en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon, anafylaksi, alvorlig allergisk reaksjon eller cytokinfrigjøringsyndrom i forbindelse med infusjonen, skal videre administrasjon av SYLVANT opphøre. Det bør vurderes å seponere legemidlet ved mer enn 2 doseutsettelse som følge av behandlingsrelaterte bivirkninger de første 48 ukene.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen store aldersrelaterte forskjeller i farmakokinetikken eller sikkerhetsprofilen ble observert i kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Ingen formelle studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til siltuksimab hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av siltuksimab hos barn i alderen 17 år og yngre har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Siltuksimab skal administreres som en intravenøs infusjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig aktiv alvorlig infeksjon

Infeksjoner, inkludert lokale infeksjoner, skal behandles før administrasjon av SYLVANT. Alvorlige infeksjoner, inkludert pneumoni og sepsis, ble observert i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Hypoglobulinemi ble observert hos 4 til 11,3 % av pasientene i den kliniske studien.

Reduksjon i totalnivå av IgG, IgA eller IgM under det normale ble observert hos 4 til 11 % av pasientene i MCD-studien (studie 1).

I alle kliniske studier med SYLVANT ble pasienter med klinisk signifikant infeksjon ekskludert, inkludert de som var kjent hepatitt B-overflateantigenpositive. To tilfeller av reaktivert hepatitt B har blitt rapportert når SYLVANT ble administrert samtidig med høydose deksametason og bortezomib, melfalan og prednison hos myelomatosepasienter.

SYLVANT kan maskere tegn og symptomer på akutt inflammasjon, inkludert demping av feber og akutfasereaktanter, som C-reaktivt protein (CRP). Foreskrivende leger skal derfor overvåke pasienter som får behandling for å oppdage alvorlige infeksjoner.

Vaksiner

Levende, svekkede vaksiner skal ikke gis samtidig med eller siste 4 uker før oppstart med SYLVANT, da klinisk sikkerhet ikke har blitt fastslått.

Lipidparametre

Økning i triglyserider og kolesterol (lipidparametre) ble observert hos pasienter som ble behandlet med SYLVANT (se pkt. 4.8). Pasienter skal behandles i samsvar med gjeldende kliniske retningslinjer for behandling av hyperlipidemi.

Infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhet

Ved intravenøs infusjon av SYLVANT kan lette til moderate infusjonsreaksjoner bedres ved å redusere hastighet eller stoppe infusjonen. Ved opphør av reaksjonen kan det vurderes å starte infusjonen igjen med en lavere infusjonshastighet og terapeutisk administrasjon av antihistaminer, paracetamol (acetaminofen) og kortikosteroider. Hos pasienter som ikke tåler infusjonen etter slike intervensjoner, bør SYLVANT seponeres. Behandling bør seponeres under eller etter infusjon hos pasienter med alvorlige infusjonsrelaterte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaksi). Behandling av alvorlige infusjonsreaksjoner bør styres av tegn og symptomer av reaksjonen. Relevant personell og legemidler skal være tilgjengelig for behandling av anafylaksi dersom det oppstår (se pkt. 4.8).

Malignitet

Immunmodulerende legemidler kan øke risikoen for malignitet. Basert på begrenset erfaring med siltuksimab indikerer tilgjengelige data ikke noen økt risiko for malignitet.

Gastrointestinal perforasjon

Gastrointestinal (GI) perforasjon er rapportert i kliniske studier med siltuksimab, men ikke i MCD-studier. Skal brukes med forsiktighet hos pasienter som kan ha økt risiko for GI-perforasjon. Pasienter med symptomer som kan være forbundet med eller indikere GI-perforasjon skal utredes omgående.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ikke entydige data vedrørende en mulig sammenheng mellom SYLVANT-behandling og insidens av bivirkninger og alvorlige bivirkninger. Det kan imidlertid ikke utelukkes at pasienter med nedsatt leverfunksjon kan få bivirkninger og alvorlige bivirkninger av høyere grad enn befolkningen generelt. SYLVANT-behandlede pasienter med kjent nedsatt leverfunksjon samt pasienter med forhøyede transaminaser eller forhøyet bilirubin bør overvåkes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

I prekliniske studier er interleukin-6 (IL-6) vist å redusere aktiviteten til cytokrom P450 (CYP450). Binding av siltuksimab til bioaktivt IL-6 kan medføre økt metabolisme av CYP450-substrater, fordi CYP450-enzymaktivitet normaliseres. Administrasjon av siltuksimab sammen med CYP450-substrater med smal terapeutisk indeks har derfor potensiale til å endre terapeutiske effekter og toksisitet av disse legemidlene som følge av påvirkning av CYP450-metabolisme. Ved oppstart eller seponering av siltuksimab hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som er CYP450-substrater og har smal terapeutisk indeks, anbefales overvåking av effekt (f.eks. warfarin) eller legemiddelkonsentrasjon (f.eks. ciklosporin eller teofyllin). Dosen av samtidige legemidler bør justeres ved behov. Effekten av siltuksimab på CYP450-enzymaktivitet kan vare i flere uker etter seponering av behandlingen. Foreskrivende leger skal også utvise forsiktighet dersom siltuksimab administreres sammen med legemidler som er CYP3A4-substrater der en redusert effekt vil være uønsket (f.eks. orale antikonseptiva).

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført hos denne populasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av siltuksimab hos gravide kvinner. Studier på dyr med siltuksimab har ikke vist skadelige effekter på drektighetsforløpet eller på embryo/fosterutvikling (se punkt 5.3). Siltuksimab er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Siltuksimab skal kun gis til en gravid kvinne dersom nytten klart oppveier risikoen.

Som andre immunglobulin G-antistoffer, passerer siltuksimab placenta, som observert i studier med aper. Følgelig kan barn født av kvinner behandlet med siltuksimab ha økt infeksjonsrisiko, og forsiktighet anbefales ved administrering av levende vaksiner til disse barna (se pkt. 4.4).

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter behandling.

Amming

Det er ukjent om siltuksimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med siltuksimab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekter på fertilitet av siltuksimab har ikke blitt undersøkt hos mennesker. Tilgjengelige prekliniske data indikerer ingen påvirkning av fertilitet ved siltuksimab-behandling (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siltuksimab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Infeksjoner (inkludert øvre luftveisinfeksjoner), kløe og makulopapulært utslett var de vanligste bivirkningene rapportert ved Castlemans sykdom (CD) i kliniske studier, og forekom hos > 20 % av pasientene behandlet med siltuksimab. Den alvorligste bivirkningen forbundet med bruk av siltuksimab var anafylaktisk reaksjon.

Data fra alle pasienter behandlet med siltuksimab som monoterapi (n = 365) danner grunnlaget for sikkerhetsvurderingen.

Tabell 2 viser frekvens av identifiserte bivirkninger hos de 82 MCD-pasientene (studie 1 og studie 2) behandlet med den anbefalte dosen på 11 mg/kg hver 3. uke.

- I studie 1, en randomisert, placebokontrollert fase 2-studie med MCD, ble 53 pasienter randomisert til behandlingsgruppen med siltuksimab og fikk den anbefalte dosen 11 mg/kg hver 3. uke, og 26 pasienter ble randomisert til placebogruppen. Av de 26 pasientene som hadde fått placebo, byttet 13 pasienter over til å få siltuksimab i etterkant.
- I studie 2, en fase 1-studie, ble 16 av 37 pasienter med CD behandlet med siltuksimab i den anbefalte dosen 11 mg/kg hver 3. uke.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkninger observert hos MCD-pasienter behandlet med siltuksimab i den anbefalte dosen 11 mg/kg hver 3. uke. Innenfor hvert organclassesystem er bivirkningene presentert under

frekvensoverskrifter, der følgende kategorier brukes: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger hos pasienter behandlet med siltuksimab i kliniske MCD-studier^a

Organklassesystem Frekvens	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
svært vanlige:	Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
svært vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
vanlige:	Anafylaktisk reaksjon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
svært vanlige:	Hypertriglyseridemi
<i>Karsykdommer</i>	
svært vanlige:	Hypertensjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige:	Abdominale smerter
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært vanlige:	Makulopapulært utslett, kløe
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
svært vanlige:	Nedsatt nyrefunksjon
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
svært vanlige:	Lokalt ødem
<i>Undersøkelser</i>	
svært vanlige:	Vektøkning

^a Alle pasienter med CD behandlet med siltuksimab i anbefalt dose på 11 mg/kg hver 3. uke [inkludert crossover-pasienter (N = 82)].

Infusjonsrelaterte reaksjoner og overfølsomhet

I kliniske studier ble siltuksimab forbundet med en infusjonsrelatert reaksjon eller overfølsomhetsreaksjon hos 4,8 % (alvorlig reaksjon hos 0,8 %) av pasientene behandlet med siltuksimab som monoterapi.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Gjentatt dosering med 15 mg/kg hver 3. uke har blitt administrert uten ytterligere bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, interleukinhemmere, ATC-kode: L04AC11.

Virkningsmekanisme

Siltuksimab er et human-murint kimært monoklonalt antistoff som danner stabile høyaffinitetskomplekser med løselige, bioaktive former av humant interleukin-6 (IL-6). Siltuksimab hindrer binding av humant IL-6 til både løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (IL-6R), og

hindrer dermed dannelse av det heksamere signalkomplekset med gp130 på celleoverflaten. Interleukin-6 er et pleiotropt, proinflammatorisk cytokin som produseres av en rekke celletyper, inkludert T-celler og B-celler, lymfocytter, monocytter og fibroblaster, samt maligne celler. IL-6 er vist å være involvert i diverse normale fysiologiske prosesser, som induksjon av immunglobulinsekresjon, initiering av leversyntese av akutfaseproteiner og stimulering av proliferasjon og differensiering av hematopoetiske prekursorceller. Overproduksjon av IL-6 ved kronisk inflammatorisk sykdom og malignitet har vært knyttet til anemi og kakeksi, og en hypotese har vært at dette spiller en sentral rolle for fremdrift av plasmacelleproliferasjon og systemiske manifestasjoner hos pasienter med CD.

Farmakodynamiske effekter

In vitro ga siltuksimab en doseavhengig hemming av veksten av en IL-6-avhengig murin plasmacytomcellelinje som respons på humant IL-6. I kulturer av humane hepatomceller ga siltuksimab en doseavhengig hemming av IL-6-stimulert produksjon av akutfaseproteinet serumamyloid A. Tilsvarende ga siltuksimab en doseavhengig hemming av produksjonen av immunglobulin M-protein som respons på IL-6 i kulturer av humane Burkitts B-lymfomceller.

Biomarkører

Det er fastslått at IL-6 stimulerer akutfaseuttrykk av C-reaktivt protein (CRP). Virkningsmekanismen til siltuksimab er nøytralisering av IL-6-bioaktivitet, som kan måles indirekte ved hemming av CRP. Siltuksimab-behandling ved MCD medførte rask og vedvarende reduksjon i CRP-konsentrasjon i serum. Måling av IL-6-konsentrasjon i serum eller plasma under behandling bør ikke brukes som en farmakodynamisk markør, da siltuksimabnøytraliserte antistoff-IL-6-komplekser interfererer med dagens immunologibaserte IL-6-kvantifiseringsmetoder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 1

En multinasjonal, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert fase 2-studie ble gjennomført for å vurdere effekt og sikkerhet av siltuksimab (11 mg/kg hver 3. uke) sammenlignet med placebo, i kombinasjon med beste støttebehandling hos pasienter med MCD. Behandlingen fortsatte inntil behandlingssvikt (definert som sykdomsprogresjon basert på symptomøkning, radiologisk progresjon eller forverring av funksjonsstatus) eller uakseptabel toksisitet. Totalt 79 pasienter med symptomatisk MCD ble randomisert og behandlet. Median alder var 47 år (20-74) i siltuksimabgruppen og 48 år (27-78) i placebogruppen. Det ble inkludert flere menn i placebogruppen (85 % i placebogruppen mot 56 % i siltuksimabgruppen). ECOG funksjonsstatus (0/1/2) ved "baseline" var henholdsvis 42 %/45 %/13 % i siltuksimabgruppen og 39 %/62 %/0 % i placebogruppen. Ved "baseline" hadde 55 % av pasientene i siltuksimabgruppen og 65 % av pasientene i placebogruppen tidligere fått systemisk MCD-behandling, og 30 % av pasientene i siltuksimabgruppen og 31 % i placebogruppen brukte kortikosteroider. Histologisk subtype var tilsvarende i de to behandlingsgruppene, med 33 % hyalinvaskulær subtype, 23 % plasmacytisk subtype og 44 % blandet subtype. Studiens primære endepunkt var vedvarende tumor- og symptomatisk respons, definert som tumorrespons vurdert ved uavhengig gjennomgang og komplett restituering eller stabilisering av prospektivt innhentede MCD-symptomer, i minst 18 uker uten behandlingssvikt.

I studie 1 ble det observert en statistisk signifikant forskjell i uavhengig vurdert vedvarende tumor- og symptomatisk responsgrad i siltuksimabgruppen sammenlignet med placebogruppen (34 % respektive 0 %, 95 % CI: 11,1, 54,8, $p = 0,0012$). Samlet tumorresponsgrad ble vurdert basert på modifiserte Cheson-kriterier både ved uavhengig gjennomgang og utprøvers vurdering.

De viktigste effektresultatene fra studie 1 er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Effektpunkter fra studie 1

Effektpunkter	Siltuksimab+ BSC*	Placebo+BSC	p-verdi ^a
Primært effektpunkt			
Vedvarende tumor- og symptomatisk respons (uavhengig gjennomgang)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012

Sekundære effektendepunkter			
Vedvarende tumor- og symptomatisk respons (utprøvers vurdering)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Beste tumorrespons (uavhengig gjennomgang)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Beste tumorrespons (utprøvers vurdering)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Tid til behandlingssvikt	Ikke nådd	134 dager	0,0084, HR 0,418
Hemoglobinøkning > 15 g/l (0,9 mmol/l) i uke 13/populasjon med evaluerbar hemoglobinrespons	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Varighet av tumor- og symptomatisk respons (dager) - uavhengig gjennomgang, median (min., maks.)	340 (55, 676) ^b	N/A ^c	N/A
Vedvarende komplett symptomatisk respons ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Varighet av vedvarende komplett symptomatisk respons (dager) median (min., maks.)	472 (169, 762) ^e	N/A	N/A

* Beste støttebehandling

^a Justert for kortikosteroidbruk ved randomisering

^b Ved tidspunktet for primær analyse hadde 19 av 20 pasienter med tumor- og symptomatisk respons fortsatt pågående respons. Data for varighet av tumor- og symptomatisk respons ble derfor satt til siste vurderingstidspunkt i studien.

^c N/A = "Not applicable". Det var ingen respondere i placebogruppen, og varighet er derfor ikke relevant

^d Komplett symptomatisk respons er definert som 100 % reduksjon i samlet MCD-symptomskår fra "baseline" som vedvarte i minst 18 uker før behandlingssvikt

^e Varighet av komplett symptomatisk respons er satt til siste vurderingstidspunkt i studien for 11 av 13 pasienter fordi de fortsatt hadde pågående respons

MCD-relaterte tegn og symptomer ble innhentet prospektivt. En samlet skår for alle symptomer (kalt samlet MCD-relatert symptomskår) er summen av alvorlighetsgrad (*NCI-CTCAE*-grad) for MCD-relaterte tegn og symptomer [generelt MCD-relatert (fatigue, sykdomsfølelse, hyperhidrose, nattesvette, feber, vekttap, anoreksi, tumorsmerter, dyspné og kløe), autoimmunt fenomen, væskeretensjon, nevropati og hudsykdommer]. Prosentvis endring fra "baseline" i MCD-relaterte tegn og symptomer og samlet MCD-relatert symptomskår i hver syklus ble beregnet. Komplett symptomrespons ble definert som 100 % reduksjon i samlet MCD-relatert symptomskår fra "baseline" som vedvarte i minst 18 uker før behandlingssvikt.

Hemoglobinrespons ble definert som endring fra "baseline" ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) i uke 13. Det ble observert en statistisk signifikant forskjell (61,3 % respektive 0 %, $p = 0,0002$) i hemoglobinrespons i siltuksimabgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Undergruppeanalyser

Analysen av både primære og sekundære endepunkter i forskjellige undergrupper, inkludert alder (< 65 år og ≥ 65 år), rase (hvite og ikke-hvite), region (Nord-Amerika, Europa, Midtøsten og Afrika samt Asia-Stillehavet), kortikosteroidbruk ved "baseline" (ja og nei), tidligere behandling (ja og nei) og MCD-histologi (plasmatiske og blandet histologi), viste entydig at behandlingseffekten var i favør av siltuksimabgruppen, unntatt i hyalinvaskulærundergruppen hvor ingen pasienter nådde definisjonen for det primære endepunktet. Det ble vist en entydig behandlingseffekt i favør av pasienter behandlet med siltuksimab for alle sekundære hovedendepunkter i hyalinvaskulærundergruppen. Utvalgte effektresultater fra studie 1 i hyalinvaskulærundergruppen er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Utvalgte effektendepunkter for hyalinvaskulærundergruppen fra studie 1

Effektendepunkter	Siltuksimab+BSC*	Placebo+BSC	95 % KI ^a
Primært effektendepunkt			
Vedvarende tumor- og symptomatisk respons (uavhengig gjennomgang)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A; N/A) ^b

Sekundære effektendepunkter			
Vedvarende tumor- og symptomatisk respons (utprøvers vurdering)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Beste tumorrespons (uavhengig gjennomgang)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Beste tumorrespons (utprøvers vurdering)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Tid til behandlingssvikt	206 dager	70 dager	(0,17; 1,13) ^c
Hemoglobinøkning > 15 g/l (0,9 mmol/l) i uke 13/populasjon med evaluerbar hemoglobinrespons	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Vedvarende komplett symptomatisk respons ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

* Beste støttebehandling

^a 95 % konfidensintervall for forskjell i andel

^b N/A = "Not applicable", det var ingen respondere, og 95 % KI er derfor ikke relevant

^c 95 % konfidensintervall for risikoforhold (HR)

^d Komplette symptomatisk respons er definert som 100 % reduksjon i samlet MCD-symptomskår fra "baseline" som vedvarte i minst 18 uker før behandlingssvikt

Studie 2

I tillegg til studie 1 er effektdata tilgjengelige for pasienter med CD fra en fase 1-studie med én behandlingsgruppe (studie 2). I denne studien ble 37 pasienter med CD (35 MCD-pasienter) behandlet med siltuksimab. Hos de 16 pasientene med MCD behandlet med 11 mg/kg hver 3. uke, var tumorrespons vurdert ved uavhengig gjennomgang totalt 43,8 % og av disse hadde 6,3 % komplett respons. Alle tumorresponsene vedvarte i > 18 uker. I denne studien hadde 16 av de 35 MCD-pasientene hyalinvaskulær subtype, 31 % av disse pasientene hadde en radiologisk respons basert på uavhengig gjennomgang og 88 % viste protokolldefinert klinisk gunstig respons.

Av de 35 pasientene med MCD i studie 2 fortsatte 19 pasienter med siltuksimab-behandling i forlengelsesstudien, enten 11 mg/kg hver 3. uke (n = 11) eller 11 mg/kg hver 6. uke (n = 8), og alle hadde fortsatt sykdomskontroll etter en median oppfølgingstid på 5 år (3,4-7,2 år).

Høyeste totaldose i kliniske studier

Høyeste totalmengde av siltuksimab hittil administrert i en klinisk studie per dose er 2190 mg (11 mg/kg).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med siltuksimab i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved CD (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Første administrasjon av siltuksimab (doser fra 0,9 til 15 mg/kg) ga en doseavhengig økning i areal under konsentrasjon/tid-kurven (AUC) og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}), mens clearance (CL) var uavhengig av dosen. Etter enkeltdoseadministrasjon i anbefalt doseringsregime (11 mg/kg gitt én gang hver 3. uke), var clearance $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/døgn, og halveringstiden var $16,3 \pm 4,2$ døgn. Etter gjentatt dosering med anbefalt dose ble clearance av siltuksimab funnet å være uendret over tid, med moderat systemisk akkumulering (akkumuleringsindeks 1,7). I samsvar med halveringstiden etter første dose, nådde serumkonsentrasjonen steady-state ved sjette infusjon (intervall hver 3. uke), og gjennomsnittlig (\pm SD) høyeste og laveste konsentrasjon var henholdsvis 332 ± 139 og 84 ± 66 mikrog/ml.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det potensiale for dannelse av antistoffer mot legemidlet (immunogenitet). Immunogeniteten til siltuksimab har blitt vurdert ved antigenbindende enzymimmunoassay (EIA) og elektrokjemiluminesens (ECL)-basert immunoassay (ECLIA).

I kliniske studier, inkludert monoterapi- og kombinasjonsstudier, var prøver fra totalt 411 pasienter tilgjengelige for anti-siltuksimab-antistofftesting, og 168 pasienter ble testet med den svært legemiddeltolerante ECLIA-testen. En av 168 pasienter (0,6 %) testet positivt for anti-siltuksimab-antistoffer ved ett enkelt tidspunkt ved bruk av den svært legemiddeltolerante ECLIA-testen. Ingen andre pasienter testet positivt for anti-siltuksimab-antistoffer, og dette medfører en insidens på 0,2 % for de 411 evaluerbare pasientene. Ytterligere immunogenitetsanalyser av den ene positive prøven viste en lav titer av anti-siltuksimab-antistoffer (1:20) med ikke-nøytraliserende egenskaper. Det var ingen holdepunkter for endret toksisitetsprofil hos pasienten som utviklet antistoffer mot siltuksimab.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetiske analyser på tvers av studiepopulasjoner ble gjennomført på data fra 378 pasienter med forskjellige tilstander som fikk siltuksimab som monoterapi i doser fra 0,9 til 15 mg/kg. Effekter av forskjellige kovariater på farmakokinetikken til siltuksimab ble undersøkt i analysene.

Clearance av siltuksimab økte med økende kroppsvekt, men dosejustering for kroppsvekt er ikke nødvendig da administrasjon baseres på mg/kg. Følgende faktorer hadde ingen kliniske effekt på clearance av siltuksimab: kjønn, alder og etnisitet. Effekten av anti-siltuksimab-antistoffstatus ble ikke undersøkt, da antall anti-siltuksimab-antistoffpositive pasienter var utilstrekkelig.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetikken til siltuksimab ble analysert for å vurdere effekter av demografiske variabler. Resultatene viste ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken til siltuksimab hos pasienter eldre enn 65 år sammenlignet med pasienter som er 65 år eller yngre.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formell studie av effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til siltuksimab er blitt utført. Hos pasienter med en beregnet kreatininclearance på 12 ml/min eller mer ved "baseline", var det ingen relevant effekt på farmakokinetikken til siltuksimab. Fire pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 12 til 30 ml/min) ble inkludert i datasettet.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formell studie av effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til siltuksimab er blitt utført. Hos pasienter med alanintransaminase inntil 3,7 ganger øvre normalgrense ved "baseline", albumin fra 15 til 58 g/l ved "baseline" og bilirubin fra 1,7 til 42,8 mg/dl ved "baseline", var det ingen relevant effekt på farmakokinetikken til siltuksimab.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av siltuksimab har ikke blitt fastslått hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av toksikologi ved gjentatt dosering utført hos unge cynomolgusaper i doser på 9,2 og 46 mg/kg/uke (inntil 22 ganger høyere eksponering enn hos pasienter som får 11 mg/kg hver 3. uke) med siltuksimab viste ingen tegn som indikerte toksisitet. Det ble observert en liten reduksjon i T-celleavhengig antistoffrespons og en reduksjon i størrelsen til germinalsentre i milt etter "Keyhole limpet hemocyanin" (KLH)-immunisering, som ble ansett å være farmakologiske responser på IL-6-hemming og ikke toksikologisk signifikante.

Siltuksimab (9,2 og 46 mg/kg/uke) ga ingen toksisitet i reproduksjonsorganer hos cynomolgusaper. Hos mus dosert subkutant med et anti-muse-IL-6 monoklonalt antistoff, ble det ikke observert påvirkning av fertilitet hos hanner eller hunner.

I en studie av embryo-føtal utvikling hvor siltuksimab ble administrert intravenøst til drektige cynomolgusaper (drektighetsdag 20 – 118) i doser på 9,2 og 46 mg/kg/uke, ble det ikke observert maternell eller føtal toksisitet. Siltuksimab passerte placenta under drektighet, og føtal serumkonsentrasjon av siltuksimab på drektighetsdag 140 var tilsvarende maternell konsentrasjon.

Histopatologisk undersøkelse av lymfoid vev fra fostre på drektighetsdag 140 viste ingen morfologiske avvik i utviklingen av immunsystemet.

Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier med siltuksimab hos gnagere. Holdepunkter fra studier utført med siltuksimab og andre IL-6-hemmere indikerer at siltuksimabs potensiale til å forårsake karsinogenitet er lav. Det er imidlertid også holdepunkter som indikerer at IL-6-hemming kan undertrykke immunrespons og immunovervåking og senke motstand mot etablerte tumorer. Økt mottagelighet for spesifikke tumorer kan derfor ikke utelukkes helt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sukrose

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass
3 år

Etter rekonstituering og fortykning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i inntil 8 timer ved romtemperatur (se pkt. 6.6).

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart, hvis ikke metoden for åpning/rekonstituering/fortyning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortyning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

8 ml hetteglass av type 1 glass med elastomerpropp og aluminiumsforsegling med vippelukk, inneholdende 100 mg siltuksimab.

SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

30 ml hetteglass av type 1 glass med elastomerpropp og aluminiumsforsegling med vippelukk, inneholdende 400 mg siltuksimab.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

- Bruk aseptisk teknikk.
- Beregn dose, nødvendig totalvolum av rekonstituert SYLVANT-oppløsning og nødvendig antall hetteglass. Anbefalt kanyle for tilberedning er 21G x 1½" (38 mm). Infusjonsposer (250 ml) skal inneholde dekstrose 5 % og må være laget av polyvinylklorid (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP) eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flasker brukes.
- La hetteglass med SYLVANT oppnå romtemperatur (15 °C til 25 °C) i løpet av ca. 30 minutter. SYLVANT skal ha romtemperatur under tilberedningen.

Hvert 100 mg hetteglass rekonstitueres med 5,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til engangsbruk, som gir en 20 mg/ml oppløsning.

Hvert 400 mg hetteglass rekonstitueres med 20 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til engangsbruk, som gir en 20 mg/ml oppløsning.

- Sving det rekonstituerte hetteglasset forsiktig (IKKE RIST ELLER BRUK VORTEX ELLER SVING KRAFTIG) for å lette oppløsningen av pulveret. Trekk ikke ut innholdet før alt pulver er fullstendig oppløst. Pulveret skal oppløses på mindre enn 60 minutter. Inspiser hetteglasset for partikler og misfarging før dosetilberedning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er synlig opak eller inneholder fremmedpartikler og/eller misfarging.
- Fortynn totalvolumet av den rekonstituerte oppløsningen til 250 ml med steril dekstrose 5 %, ved å trekke ut et volum tilsvarende volumet av rekonstituert SYLVANT fra 250 ml-posen med dekstrose 5 %. Erstatt dette volumet ved å tilsette langsomt totalvolumet av rekonstituert SYLVANT-oppløsning til 250 ml-infusjonsposen. Bland forsiktig.
- Rekonstituert oppløsning skal ikke oppbevares i mer enn 2 timer før tilsetning til infusjonsposen. Infusjonen skal fullføres innen 6 timer etter tilsetning av den rekonstituerte oppløsningen til infusjonsposen. Administrer den fortynnede oppløsningen over en periode på 1 time ved hjelp av administrasjonssett belagt med PVC, eller polyuretan (PU) eller PE, inneholdende et 0,2-mikrometer polyetersulfon (PES) slangefilter. SYLVANT inneholder ikke konserveringsmiddel. Oppbevar derfor ikke en ubrukt rest av infusjonsoppløsning til senere bruk.
- Det er ikke utført studier av fysikalsk biokjemisk forlikelighet for å vurdere samtidig administrasjon av SYLVANT og andre legemidler. Ikke infunder SYLVANT samtidig med andre legemidler i samme intravenøse slange.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
EU/1/14/928/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mai 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irland

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Sende inn en oppdatert analyse av totaloverlevelse for studie CNTO328MCD2001	31/08/2017
Sende inn en oppdatert analyse av totaloverlevelse for studie CNTO328MCD2002	31/08/2017
Det skal føres et register for innhenting av informasjon om pasienter med Castlemans sykdom, som er kandidater til å få Sylvant eller som allerede får behandling med Sylvant. Registeret skal føres til det inneholder 100 pasienter, eller i 5 år, avhengig av hva som inntreffer først. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere data i tabellform til CHMP hver 6. måned i samsvar med syklus for den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR), inkludert data for pasienter som kun er kandidater til behandling med siltuksimab.	Protokoll: 31/12/2014 Førsteoppdatering i tabellform: 30/11/2015 (tilpasset forventet PSUR-syklus)

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
siltuksimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 100 mg siltuksimab. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.

Hvert hetteglass inneholder 400 mg siltuksimab. Etter rekonstituering inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 og sukrose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intravenøs infusjon etter rekonstituering og fortykning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

SYLVANT 100 mg pulver til infusjonsvæske
SYLVANT 400 mg pulver til infusjonsvæske
siltuksimab
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

i.v.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SYLVANT 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning siltuksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SYLVANT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får SYLVANT
3. Hvordan SYLVANT gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SYLVANT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SYLVANT er og hva det brukes mot

Hva SYLVANT er

SYLVANT er et legemiddel som inneholder virkestoffet siltuksimab.

Siltuksimab er et monoklonalt antistoff (et spesialisert protein) som binder selektivt til et antigen (et målprotein) i kroppen som kalles interleukin-6 (IL-6).

Hva SYLVANT brukes mot

SYLVANT brukes til behandling av multisentrisk Castlemans sykdom (MCD) hos voksne pasienter som ikke har infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) eller humant herpesvirus-8 (HHV-8). Multisentrisk Castlemans sykdom (MCD) forårsaker utvikling av godartede svulster (godartet cellevekst) i kroppens lymfeknuter. Symptomer på denne sykdommen kan omfatte tretthet, nattsvette, prikkende følelse og tap av matlysten.

Hvordan SYLVANT virker

Pasienter med MCD produserer for mye IL-6, og dette antas å bidra til unormal vekst av visse celler i lymfeknuter. Siltuksimab binder til IL-6 og blokkerer aktiviteten av IL-6. Unormal cellevekst blir stoppet og lymfeknutene blir mindre. Dette reduserer symptomene på sykdom og hjelper deg i å utføre dine daglige gjøremål.

2. Hva du må vite før du får SYLVANT

Du skal ikke få SYLVANT dersom:

- Du er svært allergisk overfor siltuksimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får SYLVANT dersom:

- du har en infeksjon.
- du skal få en vaksine eller kan komme til å trenge det i nær fremtid – dette fordi noen vaksiner ikke bør gis sammen med SYLVANT.

- du har høyt nivå av fettstoffer i blodet (hypertriglyseridemi) – dette fordi SYLVANT kan øke nivået. Legen kan foreskrive legemidler for å behandle dette.
- du har en tilstand som magesår eller divertikulitt som kan øke risikoen for å få en rift i magesekken eller tarmen (gastrointestinal perforasjon). Tegn på utvikling av en slik rift omfatter forverrede magesmerter, kvalme, endrede avføringsvaner og feber. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noe av dette.
- du har leversykdom.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får SYLVANT dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Allergiske reaksjoner

Informert legen din umiddelbart dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon under eller etter infusjonen. Tegn omfatter: pustevansker, tetthet i brystet, piping i brystet, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelse i leppene eller hudutslett.

Infeksjoner

Du kan være mer utsatt for å få infeksjoner mens du behandles med SYLVANT.

Disse infeksjonene kan være alvorlige, som lungebetennelse og blodforgiftning (også kalt "sepsis").

Informert legen din umiddelbart dersom du får infeksjonstegn under behandling med SYLVANT. Tegn omfatter: hoste, influensaliknende symptomer, uvelhet, rød eller varm hud, feber.

Legen kan avbryte behandlingen med SYLVANT umiddelbart.

Barn og ungdom

Det er ukjent om SYLVANT er sikkert og effektivt hos denne gruppen. SYLVANT skal derfor ikke gis til barn og ungdom.

Andre legemidler og SYLVANT

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler som vitaminer og naturlegemidler. Informert særlig legen eller apoteket dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- teofyllin, brukes til behandling av astma
- warfarin, et blodfortynnende legemiddel
- ciklosporin, brukes under og etter organtransplantasjon
- p-piller, som brukes til å hindre graviditet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du får SYLVANT dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- SYLVANT er ikke anbefalt til bruk under graviditet. Det er ukjent om SYLVANT kan påvirke barnet eller en gravid eller ammende kvinne.
- I noen tilfeller, dersom du er gravid og trenger behandling mot MCD, kan legen din gi råd om at fordelene ved å ta SYLVANT for din helse oppveier mulig risiko for ditt ufødte barn.
- Du må ikke bli gravid mens du behandles med SYLVANT eller før 3 måneder etter avsluttet behandling. Du må bruke sikre prevensjonsmetoder i denne perioden.
- Det er ukjent om SYLVANT går over i morsmelk. Du og legen avgjør om du skal fortsette å få SYLVANT, eller amme og slutte med SYLVANT.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at SYLVANT vil påvirke din evne til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan SYLVANT gis

Legen eller en sykepleier kommer til å gi deg SYLVANT, på et sykehus eller legesenter.

- Den anbefalte dosen er 11 milligram per kilogram kroppsvekt, gitt én gang hver 3. uke.
- SYLVANT blir gitt som en "intravenøs infusjon" (drypp i en vene, vanligvis i armen).
- Det gis langsomt over en periode på 1 time.
- Under infusjon av SYLVANT vil du bli overvåket for bivirkninger.
- Du får behandling til du og legen blir enige om at du ikke lenger har nytte av behandlingen.

Dersom du får for mye av SYLVANT

Da legen din eller en sykepleier kommer til å gi deg dette legemidlet, er det lite sannsynlig at du får for mye. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror at du har fått for mye SYLVANT. Det er ingen kjente bivirkninger av å få for mye SYLVANT.

Dersom du har glemt eller ikke møter til avtalen for SYLVANT

Få en ny avtale så snart som mulig dersom du har glemt eller ikke møter til avtalen for å få SYLVANT.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet.

Informér legen umiddelbart dersom du merker følgende bivirkninger, da det er mulig at han eller hun må avbryte behandlingen:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon – tegn kan omfatte: pustevansker, tetthet i brystet, piping i brystet, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelse i leppene eller hudutslett.

Andre bivirkninger omfatter:

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall hvite blodceller (nøytropeni)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- kløe
- utslett
- høyt nivå av fettstoffer i blodet (hypertriglyseridemi)
- unormale nyrefunksjonsprøver
- hevelser i armer, ben, nakke eller ansikt
- høyt blodtrykk
- luftveisinfeksjoner – som i nese, bihuler eller svelg
- forkjølelse
- magesmerter eller ubehag
- vektøkning

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SYLVANT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. 100 mg hetteglass har en holdbarhet på 3 år. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklår eller det er fremmedpartikler i oppløsningen og/eller dersom oppløsningen er misfarget etter tilberedning.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SYLVANT

- Virkestoff er siltuksimab. Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 100 mg siltuksimab. Etter tilberedning inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 og sukrose.

Hvordan SYLVANT ser ut og innholdet i pakningen

- SYLVANT leveres i et hetteglass av glass inneholdende et hvitt pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- SYLVANT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

1. Bruk aseptisk teknikk.
2. Beregn dose, nødvendig totalvolum av rekonstituert SYLVANT-oppløsning og nødvendig antall hetteglass. Anbefalt kanyle for tilberedning er 21G x 1½" (38 mm). Infusjonsposer (250 ml) skal inneholde dekstrose 5 % og må være laget av polyvinylklorid (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP) eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flasker brukes.
3. La hetteglass med SYLVANT oppnå romtemperatur (15 °C til 25 °C) i løpet av ca. 30 minutter. SYLVANT skal ha romtemperatur under tilberedningen.

- Hvert hetteglass rekonstitueres med 5,2 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til engangsbruk, som gir en 20 mg/ml oppløsning.
4. Sving det rekonstituerte hetteglasset forsiktig (IKKE RIST eller bruk VORTEX eller SVING KRAFTIG) for å lette oppløsningen av pulveret. Trekk ikke ut innholdet før alt pulver er fullstendig oppløst. Pulveret skal oppløses på mindre enn 60 minutter. Inspiser hetteglasset for partikler og misfarging før dosetilberedning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er synlig opak eller inneholder fremmedpartikler og/eller misfarging.
 5. Fortynn totalvolumet av den rekonstituerte oppløsningen til 250 ml med steril dekstrose 5 %, ved å trekke ut et volum tilsvarende volumet av rekonstituert SYLVANT fra 250 ml-posen med dekstrose 5 %. Erstatt dette volumet i ved å tilsette langsomt totalvolumet av rekonstituert SYLVANT-oppløsning til 250 ml-infusjonsposen. Bland forsiktig.
 6. Rekonstituert oppløsning skal ikke oppbevares i mer enn 2 timer før tilsetning til infusjonsposen. Infusjonen skal fullføres innen 6 timer etter tilsetning av den rekonstituerte oppløsningen til infusjonsposen. Administrer den fortynnede oppløsningen over en periode på 1 time ved hjelp av administrasjonssett belagt med PVC, eller polyuretan (PU) eller PE, inneholdende et 0,2-mikrometer polyetersulfon (PES) slangefilter. SYLVANT inneholder ikke konserveringsmiddel. Oppbevar derfor ikke en ubrukt rest av infusjonsoppløsning til senere bruk.
 7. Det er ikke utført studier av fysikalsk biokjemisk forlikelighet for å vurdere samtidig administrasjon av SYLVANT og andre legemidler. Ikke infunder SYLVANT samtidig med andre legemidler i samme intravenøse slange.
 8. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

SYLVANT 400 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning siltuksimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva SYLVANT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får SYLVANT
3. Hvordan SYLVANT gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer SYLVANT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva SYLVANT er og hva det brukes mot

Hva SYLVANT er

SYLVANT er et legemiddel som inneholder virkestoffet siltuksimab.

Siltuksimab er et monoklonalt antistoff (et spesialisert protein) som binder selektivt til et antigen (et målprotein) i kroppen som kalles interleukin-6 (IL-6).

Hva SYLVANT brukes mot

SYLVANT brukes til behandling av multisentrisk Castlemans sykdom (MCD) hos voksne pasienter som ikke har infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) eller humant herpesvirus-8 (HHV-8). Multisentrisk Castlemans sykdom (MCD) forårsaker utvikling av godartede svulster (godartet cellevekst) i kroppens lymfeknuter. Symptomer på denne sykdommen kan omfatte tretthet, nattsvette, prikkende følelse og tap av matlysten.

Hvordan SYLVANT virker

Pasienter med MCD produserer for mye IL-6, og dette antas å bidra til unormal vekst av visse celler i lymfeknuter. Siltuksimab binder til IL-6 og blokkerer aktiviteten av IL-6. Unormal cellevekst blir stoppet og lymfeknutene blir mindre. Dette reduserer symptomene på sykdom og hjelper deg i å utføre dine daglige gjøremål.

2. Hva du må vite før du får SYLVANT

Du skal ikke få SYLVANT dersom:

- Du er svært allergisk overfor siltuksimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får SYLVANT dersom:

- du har en infeksjon.
- du skal få en vaksine eller kan komme til å trenge det i nær fremtid – dette fordi noen vaksiner ikke bør gis sammen med SYLVANT.

- du har høyt nivå av fettstoffer i blodet (hypertriglyseridemi) – dette fordi SYLVANT kan øke nivået. Legen kan foreskrive legemidler for å behandle dette.
- du har en tilstand som magesår eller divertikulitt som kan øke risikoen for å få en rift i magesekken eller tarmen (gastrointestinal perforasjon). Tegn på utvikling av en slik rift omfatter forverrede magesmerter, kvalme, endrede avføringsvaner og feber. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noe av dette.
- du har leversykdom.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du får SYLVANT dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Allergiske reaksjoner

Informert legen din umiddelbart dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon under eller etter infusjonen. Tegn omfatter: pustevansker, tetthet i brystet, piping i brystet, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelse i leppene eller hudutslett.

Infeksjoner

Du kan være mer utsatt for å få infeksjoner mens du behandles med SYLVANT.

Disse infeksjonene kan være alvorlige, som lungebetennelse og blodforgiftning (også kalt "sepsis").

Informert legen din umiddelbart dersom du får infeksjonstegn under behandling med SYLVANT. Tegn omfatter: hoste, influensaliknende symptomer, uvelhet, rød eller varm hud, feber.

Legen kan avbryte behandlingen med SYLVANT umiddelbart.

Barn og ungdom

Det er ukjent om SYLVANT er sikkert og effektivt hos denne gruppen. SYLVANT skal derfor ikke gis til barn og ungdom.

Andre legemidler og SYLVANT

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler som vitaminer og naturlegemidler. Informert særlig legen eller apoteket dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- teofyllin, brukes til behandling av astma
- warfarin, et blodfortynnende legemiddel
- ciklosporin, brukes under og etter organtransplantasjon
- p-piller, som brukes til å hindre graviditet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du får SYLVANT dersom noe av det ovennevnte er aktuelt for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- SYLVANT er ikke anbefalt til bruk under graviditet. Det er ukjent om SYLVANT kan påvirke barnet eller en gravid eller ammende kvinne.
- I noen tilfeller, dersom du er gravid og trenger behandling mot MCD, kan legen din gi råd om at fordelene ved å ta SYLVANT for din helse oppveier mulig risiko for ditt ufødte barn.
- Du må ikke bli gravid mens du behandles med SYLVANT eller før 3 måneder etter avsluttet behandling. Du må bruke sikre prevensjonsmetoder i denne perioden.
- Det er ukjent om SYLVANT går over i morsmelk. Du og legen avgjør om du skal fortsette å få SYLVANT, eller amme og slutte med SYLVANT.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at SYLVANT vil påvirke din evne til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan SYLVANT gis

Legen eller en sykepleier kommer til å gi deg SYLVANT, på et sykehus eller legesenter.

- Den anbefalte dosen er 11 milligram per kilogram kroppsvekt, gitt én gang hver 3. uke.
- SYLVANT blir gitt som en "intravenøs infusjon" (drypp i en vene, vanligvis i armen).
- Det gis langsomt over en periode på 1 time.
- Under infusjon av SYLVANT vil du bli overvåket for bivirkninger.
- Du får behandling til du og legen blir enige om at du ikke lenger har nytte av behandlingen.

Dersom du får for mye av SYLVANT

Da legen din eller en sykepleier kommer til å gi deg dette legemidlet, er det lite sannsynlig at du får for mye. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du tror at du har fått for mye SYLVANT. Det er ingen kjente bivirkninger av å få for mye SYLVANT.

Dersom du har glemt eller ikke møter til avtalen for SYLVANT

Få en ny avtale så snart som mulig dersom du har glemt eller ikke møter til avtalen for å få SYLVANT.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet.

Informér legen umiddelbart dersom du merker følgende bivirkninger, da det er mulig at han eller hun må avbryte behandlingen:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon – tegn kan omfatte: pustevansker, tetthet i brystet, piping i brystet, kraftig svimmelhet eller ørhet, hevelse i leppene eller hudutslett.

Andre bivirkninger omfatter:

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall hvite blodceller (nøytropeni)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- kløe
- utslett
- høyt nivå av fettstoffer i blodet (hypertriglyseridemi)
- unormale nyrefunksjonsprøver
- hevelser i armer, ben, nakke eller ansikt
- høyt blodtrykk
- luftveisinfeksjoner – som i nese, bihuler eller svelg
- forkjølelse
- magesmerter eller ubehag
- vektøkning

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer SYLVANT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden. 400 mg hetteglass har en holdbarhet på 3 år. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er uklår eller det er fremmedpartikler i oppløsningen og/eller dersom oppløsningen er misfarget etter tilberedning.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av SYLVANT

- Virkestoff er siltuksimab. Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 400 mg siltuksimab. Etter tilberedning inneholder oppløsningen 20 mg siltuksimab per ml.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 og sukrose.

Hvordan SYLVANT ser ut og innholdet i pakningen

- SYLVANT leveres i et hetteglass av glass inneholdende et hvitt pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- SYLVANT er tilgjengelig i pakninger som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

1. Bruk aseptisk teknikk.
2. Beregn dose, nødvendig totalvolum av rekonstituert SYLVANT-oppløsning og nødvendig antall hetteglass. Anbefalt kanyle for tilberedning er 21G x 1½" (38 mm). Infusjonsposer (250 ml) skal inneholde dekstrose 5 % og må være laget av polyvinylklorid (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP) eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flasker brukes.
3. La hetteglass med SYLVANT oppnå romtemperatur (15 °C til 25 °C) i løpet av ca. 30 minutter. SYLVANT skal ha romtemperatur under tilberedningen.

- Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 20,0 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til engangsbruk, som gir en 20 mg/ml oppløsning.
4. Sving det rekonstituerte hetteglasset forsiktig (IKKE RIST eller bruk VORTEX eller SVING KRAFTIG) for å lette oppløsningen av pulveret. Trekk ikke ut innholdet før alt pulver er fullstendig oppløst. Pulveret skal oppløses på mindre enn 60 minutter. Inspiser hetteglasset for partikler og misfarging før dosetilberedning. Skal ikke brukes dersom oppløsningen er synlig opak eller inneholder fremmedpartikler og/eller misfarging.
 5. Fortynn totalvolumet av den rekonstituerte oppløsningen til 250 ml med steril dekstrose 5 %, ved å trekke ut et volum tilsvarende volumet av rekonstituert SYLVANT fra 250 ml-posen med dekstrose 5 %. Erstatt dette volumet i ved å tilsette langsomt totalvolumet av rekonstituert SYLVANT-oppløsning til 250 ml-infusjonsposen. Bland forsiktig.
 6. Rekonstituert oppløsning skal ikke oppbevares i mer enn 2 timer før tilsetning til infusjonsposen. Infusjonen skal fullføres innen 6 timer etter tilsetning av den rekonstituerte oppløsningen til infusjonsposen. Administrer den fortynnede oppløsningen over en periode på 1 time ved hjelp av administrasjonssett belagt med PVC eller polyuretan (PU), eller PE, inneholdende et 0,2-mikrometer polyetersulfon (PES) slangefilter. SYLVANT inneholder ikke konserveringsmiddel. Oppbevar derfor ikke en ubrukt rest av infusjonsoppløsning til senere bruk.
 7. Det er ikke utført studier av fysikalsk biokjemisk forlikelighet for å vurdere samtidig administrasjon av SYLVANT og andre legemidler. Ikke infunder SYLVANT samtidig med andre legemidler i samme intravenøse slange.
 8. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.