

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller 100 mg siltuximab pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg siltuximab per ml.

SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska för engångsbruk innehåller 400 mg siltuximab pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg siltuximab per ml.

Siltuximab är en chimär (human-murin) immunoglobulin G1 κ (IgG1 κ) monoklonal antikropp tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Läkemedlet är ett frystorkat vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

SYLVANT är indicerat för behandling av vuxna patienter med multicentrisk Castlemans sjukdom (MCD) vilka är humant immunbristvirus (hiv)-negativa och humant herpesvirus-8 (HHV-8)-negativa.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel bör administreras av utbildad sjukvårdspersonal och under lämplig medicinsk övervakning.

Dosering

Rekommenderad dos är 11 mg/kg siltuximab givet under 1 timme som en intravenös infusion administrerad var 3:e vecka tills behandlingssvikt.

Behandlingskriterier

Blodprov bör tas innan varje dos av SYLVANT-behandling under de första 12 månaderna och var tredje doseringscykel därefter. Innan infusionen administreras bör forskrivaren överväga att skjuta upp behandlingen om behandlingskriterierna som beskrivs i tabell 1 inte är uppfyllda. Dosreduktion rekommenderas inte.

Tabell 1: Behandlingskriterier

Testparameter	Krav innan första behandling med SYLVANT	Kriterier vid förnyad behandling
Absolut neutrofilantal	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocyter	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobin ^a	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)

^a SYLVANT kan öka hemoglobinnivån hos MCD-patienter

Behandling med SYLVANT ska inte ges om patienten har en allvarlig infektion eller någon svår icke-hematologisk toxicitet, men den kan återupptas vid samma dos efter att patienten tillfrisknat.

Om patienten utvecklar en allvarlig infusionsrelaterad reaktion, anafylaxi, allvarlig allergisk reaktion eller cytokinfrisättningssyndrom i samband med infusionen, bör ytterligare behandling med SYLVANT avbrytas. Överväg att avbryta behandlingen om det uppstår mer än 2 uppskjutningar av dosen på grund av toxicitet relaterade till behandlingen under de första 48 veckorna.

Speciella populationer

Äldre patienter

Inga större åldersrelaterade skillnader avseende farmakokinetik eller säkerhetsprofil observerades i kliniska studier. Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Inga formella studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för siltuximab hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för siltuximab för barn i åldern 17 år och yngre har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Siltuximab ska endast ges som en intravenös infusion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet innan behandling finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Allvarlig överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidiga infektioner som är aktiva och allvarliga

Infektioner, inklusive lokala infektioner, bör behandlas innan behandling med SYLVANT. Allvarliga infektioner, inklusive pneumoni och sepsis, observerades i kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Hypoglobulinemi sågs hos 4 till 11,3 % av patienterna i den kliniska studien. Minskning av totala IgG-, IgA- eller IgM-nivåer under det normala sågs hos 4 till 11 % av patienterna i MCD-studien (studie 1).

Alla kliniska studier med SYLVANT exkluderade patienter med kliniskt signifikanta infektioner, inklusive de patienter där det var känt sedan tidigare att de var hepatit B ytantigen positiva. Två fall av reaktiverad hepatit B har rapporterats hos patienter med multipelt myelom när SYLVANT administrerades samtidigt med högdos dexametason, och bortezomib, melfalan och prednison.

SYLVANT kan maskera tecken och symtom på akut inflammation inklusive undertryckande av feber och akutfasreaktanter såsom C-reaktivt protein (CRP). Förskrivare bör därför noga övervaka patienter som behandlas, för att upptäcka allvarliga infektioner.

Vaccinationer

Levande, försvagade vacciner bör inte ges samtidigt med eller inom 4 veckor före SYLVANT sätts in eftersom klinisk säkerhet inte har fastställts.

Lipidparametrar

Förhöjda triglycerider och kolesterol (lipidparametrar) observerades hos patienter som behandlades med SYLVANT (se avsnitt 4.8). Patienter bör tas om hand enligt gällande kliniska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet

Under intravenös infusion med SYLVANT kan lätta till måttliga infusionsreaktioner förbättras efter att infusionen saktats ned eller avbrutits. Vid upphörande av reaktionen kan återinsättande av infusionen vid en lägre infusionshastighet och terapeutisk behandling med antihistaminer, paracetamol och kortikosteroider övervägas. För patienter som inte tolererar infusionen efter dessa åtgärder bör SYLVANT avbrytas. Hos patienter som har svåra infusionsrelaterade överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi) under eller efter infusionen, bör behandling med SYLVANT avbrytas. Hantering av allvarliga infusionsreaktioner bör bestämmas av tecknen och symptomen på reaktionen. Lämplig personal och läkemedel ska finnas tillgängliga för behandling av anafylaxi, om det skulle inträffa (se avsnitt 4.8).

Malignitet

Immunomodulerande läkemedel kan öka risken för malignitet. Baserat på begränsad erfarenhet med siltuximab tyder inte tillgängliga data på en ökad risk för malignitet.

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation (GI) har rapporterats i kliniska studier med siltuximab men inte i studier på MCD. Använd med försiktighet hos patienter som kan ha ökad risk för GI-perforation. Patienter som uppvisar symtom som kan förknippas med eller tyda på GI-perforation ska genast utvärderas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga slutgiltiga data om ett möjligt samband mellan SYLVANT-behandling och incidensen av biverkningar och allvarliga biverkningar. Det kan dock inte uteslutas att patienter med nedsatt leverfunktion kan uppleva en högre grad biverkningar och allvarliga biverkningar jämfört med den totala populationen. SYLVANT-behandlade patienter med känd nedsatt leverfunktion och patienter med förhöjda transaminaser eller förhöjt bilirubin bör övervakas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Interleukin-6 (IL-6) har i prekliniska studier visats minska aktiviteten hos cytokrom P450 (CYP450). Bindning av siltuximab till bioaktiv IL-6 kan resultera i ökad metabolism av CYP450-substrat eftersom enzymaktiviteten hos CYP450 normaliseras. Behandling med siltuximab tillsammans med CYP450-substrat som har ett snävt terapeutiskt index kan därför ändra terapeutisk effekt och toxicitet hos dessa läkemedel på grund av en förändring av CYP450-metabolismen. Vid initiering eller avbrytande av siltuximab hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är CYP450-substrat och har ett snävt terapeutiskt index rekommenderas övervakning av effekten (t.ex. warfarin) eller koncentrationen hos läkemedlet (t.ex. ciklosporin eller teofyllin). Dosen av det samtidiga läkemedlet bör justeras efter behov. Effekten av siltuximab på enzymaktiviteten hos CYP450 kan kvarstå i flera veckor efter avslutad behandling. Förskrivare bör också iaktta försiktighet när siltuximab ges tillsammans med läkemedel som är CYP3A4-substrat där en minskad effekt inte är önskvärd (t.ex. p-piller).

Pediatrik population

Inga interaktionsstudier har utförts på denna population.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av siltuximab hos gravida kvinnor. Djurstudier med siltuximab har inte visat några negativa effekter på graviditet eller på embryo/fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Siltuximab rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i barnafödande ålder som inte använder preventivmedel.

Siltuximab ska endast ges till gravida kvinnor om nyttan klart överväger risken.

Liksom för andra immunoglobulin G-antikroppar passerar siltuximab placentan vilket observerats i studier på apa. Följaktligen kan barn till kvinnor som behandlats med siltuximab ha en ökad infektionsrisk och försiktighet rekommenderas vid behandling med levande vacciner till dessa spädbarn (se avsnitt 4.4).

Kvinnor i barnafödande ålder

Kvinnor i barnafödande ålder ska använda effektiva preventivmedel under och upp till 3 månader efter behandling.

Amning

Det är okänt om siltuximab utsöndras i bröstmjölk hos människa.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med siltuximab efter att man tagit hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan

Fertilitet

Siltuximabs effekt på fertilitet har inte utvärderats hos människa. Tillgängliga prekliniska data tyder inte på någon effekt på fertiliteten under behandlingen med siltuximab (se avsnitt 5.3)

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Siltuximab har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Infektioner (inklusive övre luftvägsinfektioner), pruritus och makulopapulösa utslag var de mest vanligt förekommande biverkningarna vid Castlemans sjukdom (CD) som rapporterats i kliniska studier och som förekom hos > 20 % av patienterna behandlade med siltuximab. Den allvarligaste biverkningen förknippad med användning av siltuximab var anafylaktisk reaktion.

Data från alla patienter behandlade med siltuximab monoterapi (n=365) utgör den övergripande basen för säkerhetsutvärderingen.

Tabell 2 visar frekvens av identifierade biverkningar hos 82 MCD-patienter (Studie 1 och Studie 2) behandlade med den rekommenderade dosen 11 mg/kg var 3:e vecka.

- I Studie 1, en randomiserad, placebokontrollerad fas II-studie med MCD, randomiserades 53 patienter till behandlingsgruppen med siltuximab och behandlades med den rekommenderade dosen 11 mg/kg var 3:e vecka, och 26 patienter randomiserades till placebogruppen. Av de 26 placebobehandlade patienterna gick 13 patienter därefter över till att få siltuximab.
- I Studie 2, en fas I-studie, behandlades 16 av 37 patienter med CD med siltuximab med den rekommenderade dosen 11 mg/kg var 3:e vecka.

Biverkningstabell

Tabell 2 listar biverkningar observerade hos MCD-patienter behandlade med siltuximab med den rekommenderade dosen 11 mg/kg var 3:e vecka. Inom organsystemklasserna listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Biverkningar hos siltuximabbehandlade patienter med MCD i kliniska studier^a

Organsystem Frekvens	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mycket vanliga	övre luftvägsinfektion, nasofaryngit
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
mycket vanliga	neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
vanliga	anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mycket vanliga	hypertriglyceridemi
<i>Blodkärl</i>	
mycket vanliga	hypertoni
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	buksmärtor
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	makulopapulösa utslag, pruritus
<i>Njurar och urinvägar</i>	
mycket vanliga	nedsatt njurfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
mycket vanliga	lokalt ödem
<i>Infektioner och infestationer</i>	
mycket vanliga	viktökning

^a Alla patienter med CD behandlade med siltuximab med den rekommenderade dosen 11 mg/kg var 3:e vecka [inklusive "cross over" patienter (n=82)].

Infusionsrelaterade reaktioner och överkänslighet

Siltuximab förknippades i kliniska studier med en infusionsrelaterad reaktion eller överkänslighetsreaktion hos 4,8 % (allvarlig reaktion hos 0,8 %) av patienterna behandlade med siltuximab monoterapi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats. Upprepad dosering med 15 mg/kg var 3:e vecka har administrerats utan ytterligare biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC11.

Verkningsmekanism

Siltuximab är en chimär (human-mus) monoklonal antikropp som med hög affinitet bildar stabila komplex med lösliga bioaktiva former av humant IL-6. Siltuximab förhindrar bindningen av humant IL-6 till både lösliga och membranbundna IL-6 -receptorer (IL-6R), vilket hämmar bildandet av det hexamera signalkomplexet med gp 130 på cellytan. Interleukin-6 är en pleiotrop proinflammatorisk cytokin som produceras av ett antal olika celltyper inklusive T-celler och B-celler, lymfocyter, monocyter och fibroblaster såväl som maligna celler. IL-6 har visats vara involverat i olika normala fysiologiska processer såsom induktion av immunoglobulinsekretion, initiering av syntes av akutfasproteiner i levern och stimulering av proliferation och differentiering av hematopoetiska prekursorceller. Överproduktion av IL 6 vid kroniska inflammatoriska sjukdomar och maligniteter har kopplats till anemi och kakexi med hypotesen att de spelar en central roll i att påskynda cellproliferation i plasma och systemiska manifestationer hos patienter med CD.

Farmakodynamisk effekt

In vitro hämmar siltuximab dosberoende tillväxten av en IL-6-beroende murin plasmacytom-celinje som svar på humant IL-6. I kulturer med humana hepatoceller sågs en dosberoende hämning av IL-6-stimulerad produktion av akutfasproteinet serum amyloid A med siltuximab. Likaså i kulturer med humana Burkitts B-lymfoceller sågs med siltuximab en dosberoende hämning av immunoglobulin M-protein som svar på IL-6.

Biomarkörer

Det är väl etablerat att IL-6 stimulerar akutfasuttrycket av C-reaktivt protein (CRP). Verkningsmekanismen för siltuximab är neutralisering av bioaktiviteten hos IL-6 vilket kan mätas indirekt genom dämpning av CRP. Siltuximabbehandling av MCD ger snabb och bibehållen minskning av CRP-koncentrationen i serum. Mätning av IL-6-koncentration i serum eller plasma under behandling bör inte användas som en farmakodynamisk markör eftersom siltuximabneutraliserade antikropps-IL-6-komplex stör nuvarande immunologiskt baserade kvantifieringsmetoder för IL-6.

Klinisk effekt och säkerhet

Studie 1

En fas II, multinationell, randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes för att bedöma effekt och säkerhet av siltuximab (11 mg/kg var 3:e vecka) jämfört med placebo i kombination med bästa understödjande behandling hos patienter med MCD. Behandlingen fortsatte tills behandlingssvikt (definierad som progression av sjukdomen baserat på ökade symtom, radiologisk progression eller försämrad funktionsstatus eller oacceptabel toxicitet). Totalt 79 patienter med symtomatisk MCD randomiserades och behandlades. Medianålder var 47 år (20-74) i siltuximab gruppen och 48 år (27-78) i placebogruppen. Fler manliga patienter inkluderades i placebogruppen (85 % i placebo- mot 56 % i siltuximabgruppen). ECOG funktionsstatuspoäng (0/1/2) vid baseline var 42 %/ 45 %/ 13 % i siltuximab gruppen respektive 39 %/ 62 %/ 0% i placebogruppen. Vid baseline hade 55 % av patienterna i siltuximab gruppen och 65 % av patienterna i placebogruppen fått tidigare systemisk behandling mot MCD och 30 % av patienterna i siltuximab gruppen och 31 % i placebogruppen använde kortikosteroider. Histologisk subtyp var likartad i båda behandlingsgrupperna med 33 % hyalin vaskulär subtyp, 23 % plasmacytisk subtyp och 44 % blandad subtyp.

Studiens primära endpoint var varaktigt tumör- och symtomatiskt svar definierat som tumörsvar bedömt vid oberoende granskning och fullständig tillbakagång eller stabilisering av prospektivt insamlade MCD-symtom i minst 18 veckor utan behandlingssvikt.

I Studie 1 visades en statistiskt signifikant skillnad vid oberoende granskning av varaktigt tumör- och symtomatiskt svar i siltuximabgruppen jämfört med placebogruppen (34 % respektive 0 %; 95 % CI: 11,1, 54,8; p=0,0012). Det totala tumörsvaret utvärderades baserat på modifierade Cheson-kriterier både genom oberoende granskning och av bedömning gjord av prövare.

De viktigaste resultaten från Studie 1 finns redovisade i tabell 3.

Tabell 3: Effekt-endpoints i studie 1

Effekt-endpoints	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	p-värde ^a
Primär effekt-endpoint			
Varaktigt tumör- och symtomatiskt svar (oberoende granskning)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Sekundära effekt-endpoints			
Varaktigt tumör- och symtomatiskt svar (bedömning av prövare)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Bästa tumörsvar (oberoende granskning)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Bästa tumörsvar (bedömning av prövare)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Tid till behandlingssvikt	Inte uppnådd	134 dagar	0,0084; HR 0,418
Ökat hemoglobin > 15 g/l (0,9 mmol/l) vid vecka 13/ population med utvärderingsbart hemoglobinsvar	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Tumör- och symtomatisk svarslängd (dagar) - oberoende granskning; median (min, max)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Varaktigt komplett symtomatiskt svarslängd ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Varaktighet av komplett symtomatiskt svarslängd (dagar) median (min, max)	472 (169;762) ^e	N/A	N/A

* Bästa understödande behandling

^a Justerad för användning av kortikosteroider vid randomisering

^b Vid tidpunkten för primäranalys censurerades data för 19 av 20 tumör- och symtomatiska responders på grund av pågående svar

^c N/A = "Inte tillämplig", det fanns inga responders i placebogruppen och längden är därför inte tillämplig

^d Fullständigt symtomatiskt svar definieras som en 100 % minskning av totala MCD-symtompoäng vid baseline som varade i minst 18 veckor innan behandlingssvikt

^e Data från 11 av 13 fullständigt symtomatiska responders censurerades på grund av pågående svar

MCD-relaterade tecken och symtom samlades in prospektivt. Totalpoäng för alla symtom (så kallade MCD-relaterade totala symtompoäng) är summan av allvarlighetsgraderna (*NCI-CTCAE*-gradering) av de MCD-relaterade tecknen och symtomen [generella MCD-relaterade (trötthet, sjukdomskänsla, hyperhidros, nattsvevningar, feber, viktnedgång, anorexi, tumörsmärta, dyspné och pruritus), autoimmuna fenomen, vätskeretention, neuropati och hudsjukdomar]. Procentuell förändring från baseline i MCD-relaterade tecken och symtom och MCD-relaterade totala symtompoäng vid varje cykel beräknades. Fullständigt symtomsvar definierades som en 100 % minskning i MCD-relaterade totala symtompoäng från baseline som varade i minst 18 veckor innan behandlingssvikt. Hemoglobinsvar definierades som en ändring med ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) från baseline vid vecka 13. En statistisk signifikant skillnad i hemoglobinsvar (61,3 % respektive 0 %; $p = 0,0002$) i siltuximabgruppen jämfört med placebogruppen observerades.

Subgruppsanalyser

Analys av både primära och sekundära endpoints i olika subgrupper inkluderade ålder (< 65 år och ≥ 65 år); ras (vita och icke-vita); region Nordamerika, Europa, Mellanöstern och Afrika, samt Asien-Stillahavsområdet; användning av kortikosteroider vid baseline (ja och nej); tidigare behandling (ja och nej) och MCD-histologi (plasmatisk och blandad histologi) visade konsekvent att behandlingseffekten var till fördel för siltuximabgruppen förutom för den hyalin-vaskulära subgruppen där ingen patient uppnådde definitionen av den primära endpointen. En konsekvent behandlingseffekt till fördel för siltuximab-behandlade patienter visades för alla huvudsakliga sekundära endpoints hos den hyalin vaskulära subgruppen. Utvalda effektresultat från Studie 1 i den hyalin vaskulära subgruppen summeras i tabell 4.

Tabell 4: Utvalda effekt-endpoints för hyalin vaskulär subgrupp från studie 1

Effekt-endpoints	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95 % CI ^a
Primär effekt-endpoint			
Varaktigt tumör- och symtomatiskt svar (oberoende granskning)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A; N/A) ^b
Sekundära effekt-endpoints			
Varaktigt tumör- och symtomatiskt svar (bedömning av prövare)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Bästa tumörsvaret (oberoende granskning)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Bästa tumörsvaret (bedömning av prövare)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Tid till behandlingssvikt	206 dagar	70 dagar	(0,17; 1,13) ^c
Ökat hemoglobin > 15 g/l (0,9 mmol/l) vid vecka 13/ population med utvärderingsbart hemoglobinsvar	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Varaktighet av komplett symtomatisk svarslängd ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

* Bästa understödande behandling

^a 95 % konfidensintervall för skillnad i proportioner

^b N/A = "Inte tillämpligt", det fanns inga responders och därför är 95 % CI inte tillämpligt

^c 95 % konfidensintervall för hazard ratio

^d Fullständigt symtomatiskt svar definieras som en 100 % minskning av totala MCD-symtompoäng vid baseline som varade i minst 18 veckor innan behandlingssvikt

Studie 2

Som tillägg till Studie 1 finns effektdata hos CD-patienter i en enkelarmad fas I-studie tillgängliga (Studie 2). I studien behandlades 37 patienter med CD (35 patienter med MCD) med siltuximab. Hos de 16 patienterna med MCD behandlade med 11 mg/mg var 3:e vecka var det totala tumörsvaret vid oberoende utvärdering 43,8 % med 6,3 % fullständigt svar. Alla tumörsvaret varade i > 18 veckor. I studien var 16 av de 35 MCD-patienterna av hyalin-vaskulär subtyp. Av dessa patienter hade 31 % ett radiologiskt svar baserat på oberoende granskning och 88 % erhöll klinisk nytta såsom definierat i protokollet.

Av 35 patienter med MCD i Studie 2 fortsatte 19 patienter att behandlas med siltuximab i förlängningsstudien, antingen med 11 mg/kg var 3:e vecka (n=11) eller med 11 mg/kg var 6:e vecka (n=8), och alla fortsatte att ha sjukdomen under kontroll efter en median uppföljningstid av 5 år (3,4–7,2 år).

Högsta totala dos i kliniska prövningar

Den högsta totala mängden siltuximab som hittills givits i någon klinisk prövning var 2 190 mg/dos (11 mg/kg).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för siltuximab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av CD (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter den första behandlingen med siltuximab (doser från 0,9 till 15 mg/kg) ökade ytan under koncentrations-tidskurvan (AUC) och maximal serumkoncentration (C_{max}) dosproportionellt och clearance (CL) var oberoende av dos. Efter behandling med en engångsdos med den rekommenderade dosregimen (11 mg/kg givet en gång var 3:e vecka) var clearance $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/dag och halveringstiden $16,3 \pm 4,2$ dagar. Efter upprepad dosering med den rekommenderade dosen konstaterades siltuximabs clearance vara oförändrat över tid med måttlig systemisk ackumulering (ackumuleringsindex 1,7). I överensstämmelse med halveringstiden efter den första dosen uppnådde serumkoncentrationen steady state-nivå vid den sjätte infusionen (intervall var 3:e vecka) med ett

medelvärde (\pm SD) för högsta och lägsta koncentration på 332 ± 139 respektive 84 ± 66 mikrogram/ml.

Immunogenicitet

Som för alla terapeutiska proteiner finns det en potential för antikropps bildning mot läkemedlet (immunogenicitet). Immunogeniciteten mot siltuximab har utvärderats genom en antigenbindande enzymimmunoanalysmetod (EIA) och elektrokemiluminiscens (ECL)-baserad immunoanalysmetod (ECLIA).

I kliniska studier inklusive monoterapi och kombinationsstudier var prover från totalt 411 patienter tillgängliga för testning av antikroppar mot siltuximab med 168 patienter som testades med en ECLIA-metod med hög tolerans för läkemedel. En av 168 patienter (0,6 %) testade positivt för antikroppar mot siltuximab vid en enda tidpunkt med en ECLIA-metod med hög tolerans för läkemedel. Inga andra patienter testade positivt för antikroppar mot siltuximab och det leder till en incidens av 0,2 % för de 411 utvärderingsbara patienterna. Ytterligare immunogenicitetsanalyser av det enda positiva provsvaret visade en låg titer av antikroppar mot siltuximab (1:20) med icke-neutraliserande egenskaper. Inga bevis på förändrad toxicitetsprofil identifierades i patienten som utvecklade antikroppar mot siltuximab.

Speciella populationer

Farmakokinetiska populationsanalyser mellan studierna utfördes med data från 378 patienter med varierande tillstånd som fick siltuximab som enda läkemedel vid doser mellan 0,9 till 15 mg/kg. Effekterna av olika kovariater på siltuximabs farmakokinetik bedömdes i analyserna.

Siltuximabs clearance ökade med ökad kroppsvikt men ingen dosjustering krävs emellertid för kroppsvikt eftersom behandlingen baseras på mg/kg. Följande faktorer hade ingen klinisk effekt på siltuximabs clearance: kön, ålder och etnicitet. Effekten på statusen för antikroppar mot siltuximab undersöktes inte eftersom antalet patienter som var positiva för antikroppar mot siltuximab var otillräckligt.

Äldre

Populationsfarmakokinetik hos siltuximab analyserades för att utvärdera effekten av demografiska kännetecken. Resultaten visade ingen signifikant skillnad i farmakokinetiken hos siltuximab hos patienter äldre än 65 år jämfört med patienter 65 år eller yngre.

Nedsatt njurfunktion

Ingen formell studie avseende effekt av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken hos siltuximab har utförts. För patienter med beräknad kreatininclearance 12 ml/min eller större vid baseline fanns med ingen meningsfull effekt på farmakokinetiken hos siltuximab. Fyra patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 12 till 30 ml/min) ingick i analysen.

Nedsatt leverfunktion

Ingen formell studie avseende effekt av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken hos siltuximab har utförts. För patienter med ALAT upp till 3,7 gånger den övre gränsen för normalvärdet vid baseline, albumin mellan 15 till 58 g/l vid baseline och bilirubin mellan 1,7 till 42,8 mg/ml vid baseline, fanns det ingen meningsfull effekt på farmakokinetiken hos siltuximab.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos siltuximab har inte fastställts hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De allmäntoxikologiska studierna med siltuximab utförda med unga cynomolgusapor vid doserna 9,2 och 46 mg/kg/vecka (upp till 22-faldigt större exponering än hos patienter som fick 11 mg/kg var 3:e vecka) visade inga tecken som tydde på toxicitet. En liten minskning i T-cellsberoende antikropps svar och en minskning i storleken på mjältens germinalcenter efter ”Keyhole limpet

hemocyanin” (KLH)-immunisering observerades vilket bedömdes vara ett farmakologiskt svar på IL-6-hämning och inte av toxikologisk betydelse.

Siltuximab (9,2 och 46 mg/kg/vecka) uppvisade ingen toxicitet i reproduktionsorganen hos cynomolgusapor. Inga effekter på fertiliteten hos hanar eller honor sågs hos möss som doserades med en anti-mus IL-6 monoklonal antikropp.

Under en embryo-fetal utvecklingsstudie där siltuximab gavs intravenöst till dräktiga cynomolgusapor (dräktighetsdag 20-118) vid doser om 9,2 och 46 mg/kg/vecka, sågs ingen siltuximabrelaterad toxicitet hos modern eller fostret. Siltuximab passerade placenta under dräktigheten varigenom fostrets serumkoncentration av siltuximab vid dräktighetsdag 140 liknade den hos modern. Vid histopatologisk undersökning av lymfvävnad från dräktighetsdag 140 visade fostren inga morfologiska abnormiteter i utvecklingen av immunsystemet.

Karcinogenicitetsstudier på gnagare har inte utförts med siltuximab. Fynd från studier utförda med siltuximab och andra IL-6-hämmare tyder på att siltuximabs förmåga att orsaka cancer är låg. Men det finns också fynd som tyder på att IL-6-hämning kan trycka ner immunförsvaret och immunövervakning och sänka försvaret mot etablerade tumörer. Därför kan en ökad känslighet för specifika tumörer helt inte uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sackaros

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
3 år

SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
2 år

Efter beredning och spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (se avsnitt 6.6.).

Om inte metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering, bör läkemedlet ur ett mikrobiologiskt perspektiv användas omgående.

Om det inte används omgående är hållbarhetstid och förhållanden vid användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

8 ml injektionsflaska av typ 1 glas med en elastomerpropp och en aluminiumförslutning med ett snäpplock innehållande 100 mg siltuximab.

SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

30 ml injektionsflaska av typ 1 glas med en elastomerpropp och en aluminiumförslutning med ett snäpplock innehållande 400 mg siltuximab.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast för engångsbruk.

- Använd aseptisk teknik.
- Räkna ut dos, nödvändig totalvolym beredd lösning med SYLVANT och antalet injektionsflaskor som behövs. Rekommenderad nål för preparation är 21-gauge 1½ tum (38 mm). Infusionspåsar (250 ml) ska innehålla 5 % dextros och vara gjorda av polyvinylklorid (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP), eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flaskor användas.
- Låt injektionsflaskan (-flaskorna) med SYLVANT uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under cirka 30 minuter. SYLVANT bör förvaras vid rumstemperatur under hela beredningen.

Varje 100 mg-injektionsflaska bereds med 5,2 ml med vatten för injektionsvätskor för engångsbruk för att erhålla en lösning med 20 mg/ml.

Varje 400 mg-injektionsflaska bereds med 20 ml med vatten för injektionsvätskor för engångsbruk för att erhålla en lösning med 20 mg/ml.

- Snurra försiktigt (SKAKA INTE, ANVÄND INTE VORTEX OCH SNURRA INTE KRAFTIGT) den beredda injektionsflaskan för att underlätta upplösning av pulvret. Avlägsna inte innehållet förrän pulvret är fullständigt upplöst. Pulvret bör lösas upp inom 60 minuter. Kontrollera injektionsflaskorna med avseende på partiklar och missfärgning innan dosen prepareras. Använd den inte om det finns synliga grumlingar eller främmande partiklar och/eller missfärgad lösning.
- Späd totalvolymen av den beredda lösningen till 250 ml med steril 5 % dextros. Detta görs genom att dra ut en volym som är lika stor som volymen beredd SYLVANT ur 250 ml-påsen med 5 % dextros. Tillsätt långsamt den totala volymen beredd SYLVANT-lösning till 250 ml infusionspåsen. Blanda försiktigt.
- Den beredda lösningen bör inte förvaras längre än 2 timmar innan den tillsätts till infusionspåsen. Infusionen bör avslutas inom 6 timmar efter tillsats av den beredda lösningen till infusionspåsen. Den spädda lösningen ges under 1 timme med hjälp av ett administreringsset belagt med PVC, eller polyuretan (PU), eller PE, innehållande ett 0,2 µm polyetersulfon (PES) slangfilter. SYLVANT innehåller inte konserveringsmedel, spara därför inte någon oanvänd infusionslösning för senare bruk.
- Inga fysikaliska, biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att undersöka samtidig administrering av SYLVANT med andra läkemedel. Infundera inte SYLVANT samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa slang.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
EU/1/14/928/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 22 maj 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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
Nederländerna

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
En uppdaterad analys för totalöverlevnad för studie CNTO328MCD2001 ska skickas in	2017-08-31
En uppdaterad analys för totalöverlevnad för studie CNTO328MCD2002 ska skickas in	2017-08-31
Ett register ska etableras för att samla in information om patienter med Castlemans sjukdom som lämpar sig att få Sylvant eller som redan får behandling med Sylvant. Registret ska fortsätta tills det innehåller 100 patienter, eller i 5 år, beroende på vilket som är störst. Innehavaren för godkännande försäljning ska förse CHMP med tabellerade data var 6:e månad, i likhet med den periodiska säkerhetsuppdateringscykel (PSUR), inklusive data för endast patienter som lämpar sig för behandling med siltuximab.	Protokoll: 2014-12-31 Första tabellerade uppdateringen: 2015-11-30 (sammanfallande med den förmodade PSUR-cykeln)

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
siltuximab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg siltuximab. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg/ml siltuximab.

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg siltuximab. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg/ml siltuximab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 och sackaros.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös infusion efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

SYLVANT 100 mg pulver till infusionsvätska

SYLVANT 400 mg pulver till infusionsvätska

siltuximab

i.v.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

i.v.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

SYLVANT 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

siltuximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad SYLVANT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges SYLVANT
3. Hur SYLVANT ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SYLVANT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SYLVANT är och vad det används för

Vad SYLVANT är

SYLVANT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen siltuximab.

Siltuximab är en monoklonal antikropp (en speciell typ av protein) som specifikt binder till ett antigen (ett målprotein) i kroppen som kallas interleukin-6 (IL-6).

Vad SYLVANT används för

SYLVANT används för behandling av multicentrisk Castlemans sjukdom (MCD) hos vuxna patienter som inte har humant immunbristvirus (hiv)- eller humant herpesvirus-8 (HHV-8)-infektion.

Multicentrisk Castlemans sjukdom gör så att godartade tumörer (utväxter som inte är cancer) utvecklas i kroppens lymfkörtlar. Symtom på sjukdomen kan omfatta att du känner dig trött, svettas på natten, har en stickande känsla och minskad aptit.

Hur SYLVANT fungerar

Patienter med MCD tillverkar för mycket IL-6 och detta anses bidra till en onormal tillväxt av vissa celler i lymfkörtlarna. Genom att binda sig till IL-6 blockerar siltuximab dess aktivitet och stoppar onormal celltillväxt. Detta hjälper till att minska storleken på lymfkörtlarna vilket minskar symtomen av sjukdomen och underlättar för dig att utföra dina normala dagliga arbetsuppgifter.

2. Vad du behöver veta innan du ges SYLVANT

Du ska inte ges SYLVANT om:

- Du är allvarligt allergisk mot siltuximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges SYLVANT om:

- du för tillfället har en infektion.

- du ska vaccineras eller kan behöva göra det inom en snar framtid – detta beror på att vissa vacciner inte ska ges tillsammans med SYLVANT.
- du har höga nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi) – detta beror på att SYLVANT kan öka dessa nivåer. Läkaren kan ordinera läkemedel för att rätta till detta.
- du har ett tillstånd såsom magsår eller tarmfickor som kan öka risken att få en spricka inuti magen eller tarmen (gastrointestinal perforation). Tecken på att en sådan spricka håller på att utvecklas omfattar magont som blir värre, illamående, förändrade avföringsvanor och feber – om du får något av detta kontakta genast läkare.
- du har en leversjukdom

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges SYLVANT.

Allergiska reaktioner

Tala genast med läkare om du får en allvarlig allergisk reaktion under eller efter infusionen. Tecken omfattar: andningssvårigheter, tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svindel, svullnad av läppar eller hudutslag.

Infektioner

Du kan lättare få infektioner när du behandlas med SYLVANT.

Dessa infektioner kan vara allvarliga, t.ex. lunginflammation eller blodförgiftning (även kallad ”sepsis”).

Tala genast med läkare om du får några tecken på infektion under behandlingen med SYLVANT. Tecknen inkluderar: hosta, influensaliknande symtom, sjukdomskänsla, röd eller varm hud, feber. Läkaren kan omedelbart avbryta behandlingen med SYLVANT.

Barn och ungdomar

Det är okänt om SYLVANT är säkert och effektivt hos denna grupp och därför ska inte SYLVANT ges till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och SYLVANT

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel såsom vitaminer och växtbaserade läkemedel. Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du ta något av följande läkemedel:

- teofyllin, används för behandling mot astma
- warfarin, ett blodförtunnande medel
- ciklosporin, används under och efter organtransplantation
- p-piller, används för att förhindra graviditet.

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du ges SYLVANT.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ges detta läkemedel.

- SYLVANT rekommenderas inte för användning under graviditet. Det är okänt om SYLVANT kan påverka barnet eller en gravid eller ammande kvinna.
- I vissa fall, om du är gravid och behöver behandling mot MCD, kan läkaren ge dig rådet att fördelen med att ta SYLVANT för din hälsa uppväger eventuella risker för ditt ofödda barn.
- Du ska inte bli gravid under behandling med SYLVANT och upp till 3 månader efter avslutad behandling. Du bör använda effektiva preventivmedel under denna tid.
- Det är okänt om SYLVANT går över i bröstmjolk. Du och läkaren bör avgöra om du ska fortsätta ta SYLVANT, eller amma och avsluta behandlingen med SYLVANT.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att SYLVANT påverkar din förmåga att köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur SYLVANT ges

SYLVANT kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska på ett sjukhus eller en klinik.

- Rekommenderad dos är 11 milligram per kilogram kroppsvikt givet en gång var 3:e vecka
- SYLVANT kommer att ges som en ”intravenös infusion” (dropp i en ven, vanligtvis i armen).
- Det kommer att ges långsamt under 1 timme.
- Under infusionen med SYLVANT kommer du att övervakas med avseende på biverkningar.
- Du kommer att få behandling tills du och läkaren är överens om att du inte längre drar någon nytta av behandlingen.

Om du fått för stor mängd av SYLVANT

Eftersom detta läkemedel kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska är det osannolikt att du kommer att få för stor mängd. Om du tror att du har fått för stor mängd SYLVANT, tala genast med läkare eller sjuksköterska.

Det finns inga kända biverkningar från att ha fått för stor mängd SYLVANT.

Om du har glömmat eller missat ditt SYLVANT-besök

Om du glömmat eller missat ditt besök för att ges SYLVANT, boka ett nytt besök så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel.

Tala genast om för läkare om du upptäcker följande biverkningar eftersom han eller hon kan behöva avsluta behandlingen:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- allvarlig allergisk reaktion – tecknen kan omfatta: andningssvårigheter, tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svindel, svullnad av läppar eller hudutslag.

Andra biverkningar inkluderar:

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- klåda
- utslag
- höga nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi)
- onormalt njurfunktionstest
- svullna armar, ben, nacke eller ansikte
- högt blodtryck
- luftvägsinfektioner såsom i näsa, bihålor eller hals
- förkylning
- magont eller obehag
- viktökning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det**

nationella rapporteringssystemet listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SYLVANT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som finns på etiketten och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Injektionsflaskan med 100 mg har en hållbarhetstid på 3 år. Använd inte om du ser grumliga eller främmande partiklar och/eller om lösningen verkar vara missfärgad efter beredning.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är siltuximab. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg siltuximab. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg siltuximab per ml.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 och sackaros.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- SYLVANT tillhandahålls som injektionsflaskor av glas innehållande ett vitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- SYLVANT finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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
Lõdõtsa 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

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Κρασιδιώτη 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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Detta läkemedel är endast för engångsbruk.

1. Använd aseptisk teknik.
2. Räkna ut dos, nödvändig totalvolym beredd lösning med SYLVANT och antalet injektionsflaskor som behövs. Rekommenderad nål för preparation är 21-gauge 1½ tum (38 mm). Infusionspåsar (250 ml) ska innehålla 5 % dextros och vara gjorda av polyvinylklorid

- (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP), eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flaskor användas.
3. Låt injektionsflaskan (-flaskorna) med SYLVANT uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under cirka 30 minuter. SYLVANT bör förvaras vid rumstemperatur under hela beredningen. Varje injektionsflaska bereds med 5,2 ml med vatten för injektionsvätskor för engångsbruk för att erhålla en lösning med 20 mg/ml.
 4. Snurra försiktigt (SKAKA INTE, ANVÄND INTE VORTEX OCH SNURRA INTE KRAFTIGT) den beredda injektionsflaskan för att underlätta upplösning av pulvret. Avlägsna inte innehållet förrän pulvret är fullständigt upplöst. Pulvret bör lösas upp inom 60 minuter. Kontrollera injektionsflaskorna med avseende på partiklar och missfärgning innan dosen prepareras. Använd den inte om det finns synliga grumlingar eller främmande partiklar och/eller missfärgad lösning.
 5. Späd totalvolymen av den beredda lösningen till 250 ml med steril 5 % dextros. Detta görs genom att dra ut en volym som är lika stor som volymen beredd SYLVANT ur 250 ml-påsen med 5 % dextros. Tillsätt långsamt den totala volymen beredd SYLVANT-lösning till 250 ml infusionspåsen. Blanda försiktigt.
 6. Den beredda lösningen bör inte förvaras längre än 2 timmar innan den tillsätts till infusionspåsen. Infusionen bör avslutas inom 6 timmar efter tillsats av den beredda lösningen till infusionspåsen. Den spädda lösningen ges under 1 timme med hjälp av ett administreringsset belagt med PVC, eller polyuretan (PU), eller PE, innehållande ett 0,2 µm polyetersulfon (PES) slangfilter. SYLVANT innehåller inte konserveringsmedel, spara därför inte någon oanvänd infusionslösning för senare bruk.
 7. Inga fysikaliska, biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att undersöka samtidig administrering av SYLVANT med andra läkemedel. Infundera inte SYLVANT samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa slang.
 8. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till patienten

SYLVANT 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

siltuximab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad SYLVANT är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges SYLVANT
3. Hur SYLVANT ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur SYLVANT ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad SYLVANT är och vad det används för

Vad SYLVANT är

SYLVANT är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen siltuximab. Siltuximab är en monoklonal antikropp (en speciell typ av protein) som specifikt binder till ett antigen (ett målprotein) i kroppen som kallas interleukin-6 (IL-6).

Vad SYLVANT används för

SYLVANT används för behandling av multicentrisk Castlemans sjukdom (MCD) hos vuxna patienter som inte har humant immunbristvirus (hiv)- eller humant herpesvirus-8 (HHV-8)-infektion. Multicentrisk Castlemans sjukdom gör så att godartade tumörer (utväxter som inte är cancer) utvecklas i kroppens lymfkörtlar. Symtom på sjukdomen kan omfatta att du känner dig trött, svettas på natten, har en stickande känsla och minskad aptit.

Hur SYLVANT fungerar

Patienter med MCD tillverkar för mycket IL-6 och detta anses bidra till en onormal tillväxt av vissa celler i lymfkörtlarna. Genom att binda sig till IL-6 blockerar siltuximab dess aktivitet och stoppar onormal celltillväxt. Detta hjälper till att minska storleken på lymfkörtlarna vilket minskar symtomen av sjukdomen och underlättar för dig att utföra dina normala dagliga arbetsuppgifter.

2. Vad du behöver veta innan du ges SYLVANT

Du ska inte ges SYLVANT om:

- Du är allvarligt allergisk mot siltuximab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges SYLVANT om:

- du för tillfället har en infektion.

- du ska vaccineras eller kan behöva göra det inom en snar framtid – detta beror på att vissa vacciner inte ska ges tillsammans med SYLVANT.
- du har höga nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi) – detta beror på att SYLVANT kan öka dessa nivåer. Läkaren kan ordinera läkemedel för att rätta till detta.
- du har ett tillstånd såsom magsår eller tarmfickor som kan öka risken att få en spricka inuti magen eller tarmen (gastrointestinal perforation). Tecken på att en sådan spricka håller på att utvecklas omfattar magont som blir värre, illamående, förändrade avföringsvanor och feber – om du får något av detta kontakta genast läkare.
- du har en leversjukdom

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ges SYLVANT.

Allergiska reaktioner

Tala genast med läkare om du får en allvarlig allergisk reaktion under eller efter infusionen. Tecken omfattar: andningssvårigheter, tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svindel, svullnad av läppar eller hudutslag.

Infektioner

Du kan lättare få infektioner när du behandlas med SYLVANT.

Dessa infektioner kan vara allvarliga, t.ex. lunginflammation eller blodförgiftning (även kallad ”sepsis”).

Tala genast med läkare om du får några tecken på infektion under behandlingen med SYLVANT. Tecknen inkluderar: hosta, influensaliknande symtom, sjukdomskänsla, röd eller varm hud, feber. Läkaren kan omedelbart avbryta behandlingen med SYLVANT.

Barn och ungdomar

Det är okänt om SYLVANT är säkert och effektivt hos denna grupp och därför ska inte SYLVANT ges till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och SYLVANT

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel såsom vitaminer och växtbaserade läkemedel. Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du ta något av följande läkemedel:

- teofyllin, används för behandling mot astma
- warfarin, ett blodförtunnande medel
- ciklosporin, används under och efter organtransplantation
- p-piller, används för att förhindra graviditet.

Om något av ovan gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du ges SYLVANT.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ges detta läkemedel.

- SYLVANT rekommenderas inte för användning under graviditet. Det är okänt om SYLVANT kan påverka barnet eller en gravid eller ammande kvinna.
- I vissa fall, om du är gravid och behöver behandling mot MCD, kan läkaren ge dig rådet att fördelen med att ta SYLVANT för din hälsa uppväger eventuella risker för ditt ofödda barn.
- Du ska inte bli gravid under behandling med SYLVANT och upp till 3 månader efter avslutad behandling. Du bör använda effektiva preventivmedel under denna tid.
- Det är okänt om SYLVANT går över i bröstmjölk. Du och läkaren bör avgöra om du ska fortsätta ta SYLVANT, eller amma och avsluta behandlingen med SYLVANT.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att SYLVANT påverkar din förmåga att köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur SYLVANT ges

SYLVANT kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska på ett sjukhus eller en klinik.

- Rekommenderad dos är 11 milligram per kilogram kroppsvikt givet en gång var 3:e vecka
- SYLVANT kommer att ges som en ”intravenös infusion” (dropp i en ven, vanligtvis i armen).
- Det kommer att ges långsamt under 1 timme.
- Under infusionen med SYLVANT kommer du att övervakas med avseende på biverkningar.
- Du kommer att få behandling tills du och läkaren är överens om att du inte längre drar någon nytta av behandlingen.

Om du fått för stor mängd av SYLVANT

Eftersom detta läkemedel kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska är det osannolikt att du kommer att få för stor mängd. Om du tror att du har fått för stor mängd SYLVANT, tala genast med läkare eller sjuksköterska.

Det finns inga kända biverkningar från att ha fått för stor mängd SYLVANT.

Om du har glömmat eller missat ditt SYLVANT-besök

Om du glömmat eller missat ditt besök för att ges SYLVANT, boka ett nytt besök så snart som möjligt.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda med detta läkemedel.

Tala genast om för läkare om du upptäcker följande biverkningar eftersom han eller hon kan behöva avsluta behandlingen:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- allvarlig allergisk reaktion – tecknen kan omfatta: andningssvårigheter, tryck över bröstet, väsande andning, svår yrsel eller svindel, svullnad av läppar eller hudutslag.

Andra biverkningar inkluderar:

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker några av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- klåda
- utslag
- höga nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi)
- onormalt njurfunktionstest
- svullna armar, ben, nacke eller ansikte
- högt blodtryck
- luftvägsinfektioner såsom i näsa, bihålor eller hals
- förkylning
- magont eller obehag
- viktökning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur SYLVANT ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som finns på etiketten och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad. Injektionsflaskan med 400 mg har en hållbarhetstid på 2 år. Använd inte om du ser grumliga eller främmande partiklar och/eller om lösningen verkar vara missfärgad efter beredning.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är siltuximab. Varje injektionsflaska innehåller 400 mg siltuximab. Efter beredning innehåller lösningen 20 mg siltuximab per ml.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbit 80 och sackaros.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- SYLVANT tillhandahålls som injektionsflaskor av glas innehållande ett vitt pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- SYLVANT finns i förpackningar innehållande 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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
Lõdõtsa 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

Luxembourg/Luxemburg

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

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 Κρασιδιώτη 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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Detta läkemedel är endast för engångsbruk.

1. Använd aseptisk teknik.
2. Räkna ut dos, nödvändig totalvolym beredd lösning med SYLVANT och antalet injektionsflaskor som behövs. Rekommenderad nål för preparation är 21-gauge 1½ tum (38 mm). Infusionspåsar (250 ml) ska innehålla 5 % dextros och vara gjorda av polyvinylklorid

- (PVC), eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP), eller polyetylen (PE). Alternativt kan PE-flaskor användas.
3. Låt injektionsflaskan (-flaskorna) med SYLVANT uppnå rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under cirka 30 minuter. SYLVANT bör förvaras vid rumstemperatur under hela beredningen. Varje injektionsflaska bör beredas med 20 ml vatten för injektionsvätskor för engångsbruk för att erhålla en lösning med 20 mg/ml.
 4. Snurra försiktigt (SKAKA INTE, ANVÄND INTE VORTEX OCH SNURRA INTE KRAFTIGT) den beredda injektionsflaskan för att underlätta upplösning av pulvret. Avlägsna inte innehållet förrän pulvret är fullständigt upplöst. Pulvret bör lösas upp inom 60 minuter. Kontrollera injektionsflaskorna med avseende på partiklar och missfärgning innan dosen prepareras. Använd den inte om det finns synliga grumlingar eller främmande partiklar och/eller missfärgad lösning.
 5. Späd totalvolymen av den beredda lösningen till 250 ml med steril 5 % dextros. Detta görs genom att dra ut en volym som är lika stor som volymen beredd SYLVANT ur 250 ml-påsen med 5 % dextros. Tillsätt långsamt den totala volymen beredd SYLVANT-lösning till 250 ml infusionspåsen. Blanda försiktigt.
 6. Den beredda lösningen bör inte förvaras längre än 2 timmar innan den tillsätts till infusionspåsen. Infusionen bör avslutas inom 6 timmar efter tillsats av den beredda lösningen till infusionspåsen. Den spädda lösningen ges under 1 timme med hjälp av ett administreringsset belagt med PVC, eller polyuretan (PU), eller PE, innehållande ett 0,2 µm polyetersulfon (PES) slangfilter. SYLVANT innehåller inte konserveringsmedel, spara därför inte någon oanvänd infusionslösning för senare bruk.
 7. Inga fysikaliska, biokemiska kompatibilitetsstudier har utförts för att undersöka samtidig administrering av SYLVANT med andra läkemedel. Infundera inte SYLVANT samtidigt med andra läkemedel i samma intravenösa slang.
 8. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.