

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas til engangsbrug indeholder 100 mg siltuximab pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.

SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Et hætteglas til engangsbrug indeholder 400 mg siltuximab pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.

Siltuximab er et kimært (humant-murint) immunglobulin G1κ- (IgG1κ-) monoklonalt antistof fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).

Lægemidlet er et frysetørret hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SYLVANT er indiceret til behandling af voksne patienter med multicentrisk Castlemans sygdom (MCD), som har negativ test for human immundefektvirus (hiv) og for human herpesvirus 8 (HHV-8).

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel skal administreres af specialuddannet sundhedspersonale og under relevant lægefaglig supervision.

Dosering

Den anbefalede dosering af siltuximab er 11 mg/kg indgivet over 1 time som intravenøs infusion, der administreres hver 3. uge indtil behandlingsvigt.

Behandlingskriterier

Der skal udføres hæmatologiske laboratorieprøver før hver dosis SYLVANT i de første 12 måneder og derefter for hver tredje behandlingscyklus. Før administration af infusionen bør den ordinerende læge overveje udsættelse af behandlingen, hvis kriterierne beskrevet i tabel 1 ikke er opfyldt.

Dosisreduktion anbefales ikke.

Tabel 1: Behandlingskriterier

Laboratorieparametre	Krav før første administration af SYLVANT	Kriterier for genbehandling
Neutrophilocytal	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Trombocytal	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hæmoglobin ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT kan øge hæmoglobinniveauet hos patienter med MCD.

Behandlingen med SYLVANT bør pauseres, hvis patienten har en svær infektion eller en svær ikke-hæmatologisk bivirkning, og den kan genoptages med samme dosis, når patienten er kommet sig.

Hvis patienten får en svær reaktion relateret til infusionen, anafylaksi, en svær allergisk reaktion eller cytokin-frigivelsessyndrom relateret til infusionen, skal yderligere administration af SYLVANT seponeres. Det bør overvejes at seponere lægemidlet, hvis flere end to doser forsinkes på grund af toksicitet relateret til behandlingen i de første 48 uger.

Særlige populationer

Ældre patienter

I kliniske studier sås ingen større aldersrelaterede forskelle i farmakokinetik (PK) eller i sikkerhedsprofil. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Der er ikke udført formelle studier af siltuximabs farmakokinetik hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Siltuximabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 17 år eller yngre er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Siltuximab skal administreres som intravenøs infusion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Svær overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer registreres tydeligt.

Samtidige aktive alvorlige infektioner

Infektioner, herunder lokale infektioner, skal behandles før administration af SYLVANT. I kliniske studier observeredes alvorlige infektioner, herunder pneumoni og sepsis (se pkt. 4.8).

Hypoglobulinæmi blev observeret hos 4 - 11,3 % af patienterne i det kliniske studie.

Der sås fald i total IgG, IgA eller IgM til under normalniveauet hos i størrelsesordenen 4 - 11 % af patienterne i MCD-studiet (studie 1).

Alle kliniske studier med SYLVANT ekskluderede patienter med klinisk signifikante infektioner, herunder patienter med påviselig hepatitis B-overfladeantigen (HbsAg positive). Der er indberettet to

tilfælde af reaktiveret hepatitis B, hvor SYLVANT blev administreret samtidig med en høj dosis af dexamethason og bortezomib, melphalan og prednison hos patienter med myelomatose.

SYLVANT kan maskere symptomer på akut inflammation inklusive suppression af feber og af akutfase-reaktanter såsom C-reaktivt protein (CRP). Den ordinerende læge skal derfor omhyggeligt monitorere patienter, der behandles med SYLVANT, med henblik på at opdage alvorlige infektioner.

Vaccinationer

Levende, svækkede vacciner må ikke gives samtidig med eller inden for 4 uger før initiering af SYLVANT, da klinisk sikkerhed ikke er klarlagt.

Lipidparametre

Hos patienter i behandling med SYLVANT blev der set forhøjede triglycerider og kolesterol (lipidparametre) (se pkt. 4.8). Patienterne bør behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer for behandling af hyperlipidæmi.

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

Under intravenøs infusion af SYLVANT kan der opnås bedring af lette til moderate infusionsreaktioner, hvis infusionen gives langsommere eller stoppes helt. Når reaktionen ophører, kan det overvejes at genoptage infusionen med langsommere hastighed, samt at behandle med antihistaminer, paracetamol og kortikosteroider. Hos patienter, der ikke kan tåle infusionen efter disse tiltag, bør SYLVANT seponeres. Under eller efter infusionen bør behandling seponeres hos patienter, der har svære overfølsomhedsreaktioner relateret til infusionen (f.eks. anafylaksi). Håndteringen af svære reaktioner på infusionen afhænger af symptomerne på reaktionen. Akutberedskab til håndtering af anafylaksi omfattende uddannet personale og passende lægemidler bør være tilstede (se pkt. 4.8).

Maligne sygdomme

Immunmodulerende lægemidler kan øge risikoen for maligne sygdomme. Ud fra de begrænsede erfaringer med siltuximab tyder de foreliggende data ikke på en øget risiko for maligne sygdomme.

Gastrointestinal perforering

Der er rapporteret gastrointestinal (GI) perforering med siltuximab i kliniske studier, omend ikke i studier af MCD. Anvend med forsigtighed til patienter, som kan have en øget risiko for GI-perforering. Patienter med symptomer, der kan sættes i forbindelse med eller tyder på GI-perforering, skal vurderes akut.

Nedsat leverfunktion

Der er rapporteret om forbigående eller periodisk let til moderat forhøjede levertransaminaser eller andre leverfunktionstal som f.eks. bilirubin efter behandling med SYLVANT i kliniske forsøg. Det anbefales at monitorere patienter med kendt nedsat leverfunktion og patienter med forhøjede transaminaser eller bilirubin, som behandles med SYLVANT.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

I prækliniske studier er interleukin-6 (IL-6) kendt for at nedsætte aktiviteten af cytokrom P450 (CYP450). Når bioaktivt IL-6 bindes af siltuximab, kan det resultere i øget metabolisme af substrater for CYP450, eftersom CYP450-enzymaktivitet normaliseres. Derfor vil administration af siltuximab sammen med substrater for CYP450, der har et snævert terapeutisk indeks, potentielt kunne ændre terapeutiske virkninger og toksicitet af disse lægemidler på grund af ændringen af CYP450-metabolismen. Efter initiering eller seponering af SYLVANT hos patienter i behandling med lægemidler, der er substrater for CYP450 og har et snævert terapeutisk indeks, anbefales monitorering af virkningen (f.eks. ved warfarin) eller koncentrationen af lægemidlet (f.eks. ciclosporin eller theophyllin). Dosis af de ledsagende lægemidler bør justeres efter behov. Siltuximabs påvirkning af CYP450-enzymaktivitet kan vare ved i flere uger efter behandlingsstop. Den ordinerende læge bør

også udvise forsigtighed ved samtidig administration af siltuximab og lægemidler, der er substrater for CYP3A4, hvis en nedsættelse af virkningen ville være uønsket (f.eks. orale kontrceptiva).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i op til 3 måneder efter behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af siltuximab til gravide kvinder. Dyrestudier af siltuximab indikerer ikke skadelige virkninger på graviditeten eller på den embryoføtale udvikling (se pkt. 5.3). Siltuximab bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder der ikke anvender kontraception.

Siltuximab bør kun gives til gravide kvinder, hvis fordelene klart overstiger risikoen.

Ligesom med andre immunglobulin G-antistoffer passerer siltuximab placenta, hvilket er observeret i studier med aber. Som følge deraf kan spædbørn født af kvinder behandlet med siltuximab have en øget risiko for infektioner, og forsigtighed tilrådes ved administration af levende vacciner til disse spædbørn (se pkt. 4.4).

Amning

Det er ukendt, om siltuximab udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan derfor ikke udelukkes.

Det skal besluttet, om amning skal ophøre eller behandling med siltuximab seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Siltuximabs påvirkning af fertilitet er ikke evalueret hos mennesket. De foreliggende prækliniske data indikerer ikke påvirkning af fertilitet under behandling med siltuximab (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Siltuximab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Infektioner (inklusive øvre luftvejsinfektioner), pruritus, udslæt, artralgi og diarré var de mest almindelige bivirkninger, som forekom hos > 20 % af de patienter, der fik siltuximab under kliniske studier af Castlemans sygdom (CD). Den mest alvorlige bivirkning associeret med anvendelse af siltuximab var anafylaktisk reaktion.

Data fra alle patienter behandlet med siltuximab som monoterapi (n = 370) udgør det samlede grundlag for sikkerhedsevalueringen.

Tabel 2 viser hyppigheden af de påviste bivirkninger hos de 87 patienter med MCD (studie 1, studie 2 og studie 3), der blev behandlet med den anbefalede dosering på 11 mg/kg hver 3. uge (yderligere oplysninger er angivet i pkt. 5.1).

Bivirkninger opstillet i tabelform.

I tabel 2 angives de bivirkninger, der blev observeret hos patienter med MCD, der fik siltuximab i den anbefalede dosering på 11 mg/kg hver 3. uge. For hver systemorganklasse angives bivirkningerne efter

hyppighed inden for følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver angivet hyppighed anføres bivirkningerne efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 2: Bivirkninger hos patienter behandlet med siltuximab i kliniske studier af MCD^a

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkning
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
Meget almindelige	Øvre luftvejsinfektion, urinvejsinfektion, nasofaryngitis
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Meget almindelige	Neutropeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	
Almindelige	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Meget almindelige	Hypertriglyceridæmi, hyperurikæmi
Almindelige	Hyperkolesterolæmi
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelige	Svimmelhed, hovedpine
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Meget almindelige	Orofaryngeale smerter
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Meget almindelige	Hypertension
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Meget almindelige	Kvalme, abdominalsmerter, opkastning, obstipation, diarré, gastroøsofageal reflux, mundsår
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Meget almindelige	Udslæt, pruritus, eksem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
Meget almindelige	Artralgi, smerter i ekstremiteter
<i>Nyrer og urinveje</i>	
Meget almindelige	Nedsat nyrefunktion
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Meget almindelige	Lokalt ødem
<i>Undersøgelser</i>	
Meget almindelige	Vægtstigning

^a Alle patienter med Castlemans sygdom, som fik siltuximab i den anbefalede dosering på 11 mg/kg hver 3. uge [inklusive patienter der skiftede behandling (crossover) (N = 87)]

Infusionsrelaterede reaktioner og overfølsomhed

I kliniske studier blev siltuximab associeret med en infusionsrelateret reaktion eller overfølsomhedsreaktion hos 5,1 % (svær reaktion hos 0,8 %) af de patienter, der fik siltuximab som monoterapi.

Ved langtidsbehandling af MCD-patienter med siltuximab ved den anbefalede dosering på 11 mg/kg hver 3. uge forekom der infusionsrelaterede reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner med en hyppighed på 6,3 % (svær reaktion hos 1,3 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i kliniske forsøg. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og der skal straks iværksættes passende behandling af eventuelle symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC11.

Virkningsmekanisme

Siltuximab er et humant-murint kimært monoklonalt antistof, der danner stabile komplekser med høj affinitet med opløselige bioaktive former af humant IL-6. Siltuximab hindrer humant IL-6 i at binde sig til både opløselige og membranbundne IL-6-receptorer (IL-6R), hvorved det hæmmer dannelsen af det heksametriske signalkompleks med gp130 på celleoverfladen. Interleukin-6 er et pleiotropisk pro-inflammatorisk cytokin, der dannes af en lang række celletyper inklusive T-celler og B-celler, lymfocytter, monocytter og fibroblaster samt maligne celler. IL-6 har vist sig at være involveret i forskellige normale fysiologiske processer såsom induktion af produktion af immunoglobulin, initiering af akutfase proteinsyntese i leveren og stimulering af den hæmatopoietiske prækursor for cellevækst og -differentiering. Overproduktion af IL-6 i kroniske inflammatoriske sygdomme og maligniteter er sat i forbindelse med anæmi og kakeksi og der er fremsat en hypotese om, at det spiller en central rolle ved fremning af proliferation af plasmaceller og systemiske manifestationer hos patienter med CD.

Farmakodynamisk virkning

In vitro hæmmede siltuximab dosisafhængigt væksten af en IL-6-afhængig plasmacytomacellelinje i mus som reaktion på humant IL-6. I dyrkede humane hepatocytter sås dosisafhængig hæmning af IL-6-stimuleret produktion af akutfaseproteinet serumamyloid A med siltuximab. Tilsvarende udvirkede siltuximab dosisafhængig hæmning af produktion af immunoglobulin M-protein i dyrkede humane Burkitts B-lymfocytter som reaktion på IL-6.

Biomarkører

Det er veldokumenteret, at IL-6 stimulerer eksprimering af C-reaktivt protein (CRP) i akutfasen. Siltuximab virker gennem neutralisering af IL-6-bioaktivitet, som kan måles indirekte ved suppression af CRP. Behandling med siltuximab for MCD resulterer i et hurtigt og vedvarende fald i serumkoncentrationen af CRP. Under behandlingen bør måling af IL-6-koncentrationer i serum eller plasma ikke anvendes som farmakodynamisk markør, da siltuximab-neutraliserede antistof-IL-6-komplekser interfererer med aktuelle immunologiske metoder til kvantificering af IL-6.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studie 1

For at vurdere siltuximabs virkning og sikkerhed (11 mg/kg hver 3. uge) blev der udført et multinationalt, randomiseret (2:1) dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 2-studie ved sammenligning med placebo i kombination med den bedste understøttende behandling af patienter med MCD. Behandlingen fortsatte indtil behandlingssvigt (defineret som sygdomsprogression baseret på stigning i symptomerne, radiologisk progression eller nedsættelse af funktionsniveau) eller uacceptabel toksicitet. I alt blev 79 patienter med symptomatisk MCD randomiseret og behandlet. Den mediane alder var 47 år (20-74) i siltuximab-armen og 48 år (27-78) i placeboarmen. Der indgik flere mandlige patienter i placeboarmen (85 % i placebo- vs. 56 % i siltuximabgruppen). Scoring for ECOG-funktionsniveau (0/1/2) ved baseline var henholdsvis 42 %/45 %/13 % i siltuximabarmen og 39 %/62 %/0 % i placeboarmen. Ved baseline havde 55 % af patienterne i siltuximabarmen og 65 % af patienterne i placeboarmen tidligere fået systemisk behandling for MCD, og 30 % af patienterne i siltuximabarmen og 31 % i placeboarmen anvendte kortikosteroider. Den histologiske subtype var

ens i begge behandlingsarme, med 33 % hyalin-vaskulær subtype, 23 % plasmacytisk subtype og 44 % blandet subtype.

Studiets primære endepunkt var varigt tumor- og symptomatisk respons, defineret som tumorrespons vurderet ved uvildig gennemgang og komplet resolution eller stabilisering af prospektivt indsamlede symptomer på MCD i mindst 18 uger uden behandlingssvigt.

I studie 1 blev der observeret en statistisk signifikant forskel ved uvildig gennemgang af varige responsrater for tumorer og symptomer i siltuximabarmen sammenlignet med placeboarmen (henholdsvis 34 % og 0 %; 95 % CI: 11,1, 54,8, $p = 0,0012$). Den samlede tumorresponsrate blev evalueret ud fra modificerede Cheson-kriterier både ved uvildig gennemgang og vurdering af investigator.

De vigtigste resultater for virkning fra studie 1 fremgår af tabel 3.

Tabel 3: Endepunkter for effekt fra studie 1

Endepunkter for effekt	Siltuximab+BSC*	Placebo+BS C	P-værdi ^a
Primært endepunkt for effekt			
Varig tumor- & symptomatisk respons (uvildig gennemgang)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Sekundære endepunkter for effekt			
Varigt tumor- og symptomatisk respons (investigators gennemgang)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	<0,0001
Bedste tumorrespons (uvildig gennemgang)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Bedste tumorrespons (investigators gennemgang)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	<0,0001
Tid til behandlingssvigt	Ikke nået	134 dage	0,0084; HR 0,418
Hæmoglobinstigning > 15 g/l (0,9 mmol/l) i uge 13/hæmoglobinrespons i den evaluerbare population	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Varighed af tumor- & symptomatisk respons (dage) - uvildig gennemgang; median (min, max)	340 (55, 676) ^b	Ikke relevant ^c	IR
Varigt komplet symptomatisk respons ^d	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Varighed af varigt komplet symptomatisk respons (dage) - uvildig gennemgang; median (min, max)	472 (169, 762) ^e	IR	IR

* BSC = bedste understøttende behandling (*best supportive care*)

^a Justeret for anvendelse af kortikosteroider ved randomisering

^b På tidspunktet for primær analyse blev data for 19 af 20 tumor- og symptomatiske responderere censureret på grund af igangværende respons

^c IR = "Ikke relevant". Der var ingen respondere i placeboarmen, og derfor er varighed ikke relevant

^d Komplet symptomatisk respons defineres som en 100 % reduktion af den samlede symptomscore ved baseline for MCD, der varede ved i mindst 18 uger før behandlingssvigt

^e Data fra 11 af 13 komplette symptomatiske respondere blev censureret på grund af igangværende respons

Symptomer relateret til MCD blev indsamlet prospektivt. Totalscoren for alle symptomer (omtalt som den samlede score for symptomer relateret til MCD) er summen af sværhedsgraderne (NCI-CTCAE-grader) for symptomer relateret til MCD [generelle symptomer relateret til MCD (træthed, utilpashed, hyperhidrose, natlige svedeture, feber, vægttab, anoreksi, tumorsmerter, dyspnø

og pruritus), autoimmune fænomener, væskeretention, neuropati og hudsygdomme]. Den procentvise ændring fra baseline i MCD-relaterede symptomer og den samlede symptomsscore relateret til sygdommen for hver behandlingscyklus blev beregnet. Komplet symptomatisk respons defineredes som en 100 % reduktion af den samlede symptomsscore ved baseline for MCD, der varede ved i mindst 18 uger før behandlingssvigt

Hæmoglobinrespons defineredes som en ændring fra baseline på ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) i uge 13. Der sås en statistisk signifikant forskel (henholdsvis 61,3 % vs. 0 %, $p=0,0002$) i hæmoglobinrespons i siltuximabarmen ved sammenligning med placeboarmen.

Undergruppeanalyser

Analysen af både primære og sekundære endepunkter for forskellige undergrupper inklusive alder (< 65 år og ≥ 65 år), race (hvid/ikke-hvid), region (Nordamerika, Europa, Mellemøsten og Afrika samt Asien og Stillehavsområdet), brug af kortikosteroider ved baseline (ja/nej), tidligere behandling (ja/nej) og MCD histologi (plasma og blandet histologi) viste konsekvent, at virkningen af behandlingen var størst i siltuximabarmen undtagen i den hyaline vaskulære subtype, hvor ingen af patienterne opnåede definitionen af det primære endepunkt. I den hyaline vaskulære subtype sås en konsistent behandlingseffekt til fordel for siltuximabbehandlede patienter for alle væsentlige sekundære endepunkter. Udvalgte effektresultater fra studie 1 i den hyaline vaskulære undergruppe er gengivet i tabel 4.

Tabel 4: Udvalgte endepunkter for effekt for den hyaline vaskulære undergruppe fra studie 1

Endepunkter for effekt	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95 % CI ^a
Primært endepunkt for effekt			
Varigt tumor- og symptomatisk respons (uvildig gennemgang)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(IR; IR) ^b
Sekundære endepunkter for effekt			
Varigt tumor- og symptomatisk respons (investigators gennemgang)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)
Bedste tumorrespons (uvildig gennemgang)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7; 35,3)
Bedste tumorrespons (investigators vurdering)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3; 60,6)
Tid til behandlingssvigt	206 dage	70 dage	(0,17; 1,13) ^c
Hæmoglobinstigning > 15 g/l (0,9 mmol/l) i uge 13/hæmoglobinrespons evaluerbar population	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7; 83,7)
Varigt fuldstændigt symptomatisk respons ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7; 55,9)

* Bedste understøttende behandling

^a 95 % konfidensinterval for forskellen i procentdele

^b IR = "Ikke relevant", der var ingen respondere, hvorfor 95 % CI ikke er relevant

^c 95 % konfidensinterval for hazard ratio

^d Fuldstændigt symptomatisk respons defineres som 100 % reduktion i den samlede symptomsscore for MCD ved baseline, der blev opretholdt i mindst 18 uger før behandlingssvigt

Studie 2

Ud over studie 1 foreligger der også effektdata for patienter med CD fra et fase 1-studie med en enkelt arm (studie 2). I dette studie blev 37 patienter med CD (35 patienter med MCD) behandlet med siltuximab. Hos de 16 patienter med MCD, der fik 11 mg/kg hver 3. uge, var den samlede tumorresponsrate ifølge en uvildig gennemgang 43,8 % med 6,3 % komplet respons. I alle tilfælde varede tumorrespons i > 18 uger. I dette studie havde 16 af de 35 patienter med multicentrisk Castlemans sygdom hyalin-vaskulær subtype. Af disse patienter havde 31 % radiologisk respons baseret på en uvildig gennemgang, og 88 % responderede klinisk som defineret i protokollen.

Studie 3

Et åbent, ikke-randomiseret fase 2-multicenterstudie vurderede sikkerhed og virkning ved længerevarende behandling med siltuximab hos 60 patienter med MCD, som tidligere havde deltaget i

studie 1 (41 patienter) eller studie 2 (19 patienter). Den mediane varighed af behandling med siltuximab var 5,52 år (interval: 0,8 til 10,8 år). Over 50 % af patienterne blev behandlet med siltuximab i ≥ 5 år. Efter en median opfølgning på 6 år var ingen patienter døde, og fortsat sygdomskontrol blev påvist hos 58 af 60 patienter.

Højeste totaldosis i kliniske studier

Den største samlede mængde siltuximab, der hidtil er administreret i et klinisk studie, var 2.190 mg (11 mg/kg).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med siltuximab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved CD (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter den første administration af siltuximab (i doser fra 0,9 til 15 mg/kg) steg arealet under kurven for plasmakonzentration over tid (AUC) og maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) dosisproportionalt, og clearance (CL) var uafhængigt af dosis. Efter en enkelt administration i den anbefalede dosering (11 mg/kg en gang hver 3. uge) var clearance $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/dag og halveringstiden $16,3 \pm 4,2$ dage. Efter administration af gentagne doser i den anbefalede dosering var clearance af siltuximab tidsuafhængigt, og der sås moderat systemisk akkumulering (et akkumulationsindeks på 1,7). I overensstemmelse med halveringstiden efter den første dosis nåede serumkoncentrationer steady state ved den sjette infusion (med 3 ugers interval) med gennemsnitlige ($\pm$ SD) maksimale og bundkoncentrationer på henholdsvis 332 ± 139 og 84 ± 66 mikrog/ml.

Immunogenicitet

Ligesom for alle terapeutiske proteiner kan der potentielt genereres antistoffer mod lægemidlet (immunogenicitet). Siltuximabs immunogenicitet blev evalueret ved hjælp af metoderne *antigen-bridging enzym-immunoassay* (EIA) og *elektrokemiluminiscens-* (ECL-) baseret *immunoassay* (ECLIA).

I kliniske studier, der omfattede studier af monoterapi og kombinationsbehandling, blev prøver fra i alt 432 patienter testet for antistoffer mod siltuximab, og 189 patienter fik mindst én prøve testet med en høj lægemiddel tolerant ECLIA-analysemetode. Incidensen af påviselige anti-siltuximab-antistoffer var samlet set 0,9 % (4/432) og 2,1 % (4/189) for patienter med mindst én prøve testet med den høj lægemiddel tolerante ECLIA-analysemetode. Yderligere immunogenicitetsanalyser blev udført for alle positive prøver fra de 4 patienter med påviselige anti-siltuximab-antistoffer. Ingen af disse patienter havde neutraliserende antistoffer. Der er ikke påvist ændret sikkerheds- eller virkningsprofil hos de patienter, der udviklede antistoffer mod siltuximab.

Særlige populationer

Der blev udført populationsfarmakokinetiske analyser på tværs af studierne af data fra 378 patienter med forskellige lidelser, der fik siltuximab som monoterapi i doser fra 0,9 til 15 mg/kg. Virkningerne af forskellige kovariater på siltuximabs farmakokinetik blev vurderet i analyserne.

Clearance af siltuximab steg med stigende legemsvægt, men der er ikke behov for dosisjustering pga. legemsvægten, da doseringen er baseret på mg/kg. Følgende faktorer havde ingen klinisk virkning på clearance af siltuximab: køn, alder og etnisk herkomst. Virkningen af status for anti-siltuximab-antistoffer er ikke undersøgt, da antallet af patienter, der var positive for anti-siltuximab-antistoffer, var utilstrækkeligt.

Ældre

Siltuximabs populationsfarmakokinetik blev analyseret for at evaluere virkningerne af demografiske kendetegn. Resultaterne viser ingen signifikant forskel i siltuximabs farmakokinetik hos patienter, der er over 65 år sammenlignet med patienter, der er 65 år eller yngre.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført et formelt studie af, hvordan nedsat nyrefunktion påvirker siltuximabs farmakokinetik. Hos patienter med kreatininclearance ved baseline beregnet til mindst 12 ml/min sås ingen betydningsfuld påvirkning af siltuximabs farmakokinetik. Fire patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 12-30 ml/min) indgik i datasættet.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført et formelt studie af, hvordan nedsat leverfunktion påvirker siltuximabs farmakokinetik. Hos patienter med baseline-ALATop til 3,7 gange den øvre grænse for normalområdet, baseline-albumin i området 15 til 58 g/l og baseline-bilirubin i området 1,7 til 42,8 mg/dl sås ingen betydningsfuld påvirkning af siltuximabs farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Siltuximabs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologistudier med gentagne doser udført i unge cynomolgusaber, der fik siltuximab i doser på 9,2 og 46 mg/kg/uge (dvs. en eksponering der var op til 22 gange større end hos patienter, der fik 11 mg/kg hver 3. uger), sås ingen indikationer på toksicitet. Der sås en mindre reduktion af T-celleafhængigt antistofrespons og et fald i størrelsen på miltens germinalcentre efter Keyhole limpet hemocyanin- (KLH-)immunisering, som ansås for at være farmakologisk respons på IL6-hæmning og uden toksikologisk betydning.

Siltuximab (9,2 og 46 mg/kg/uge) medførte ikke toksicitet i reproduktionsorganerne hos cynomolgusaber. Hos mus doseret subkutant med et anti-mouse-IL-6 monoklonalt antistof sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hundyr.

I løbet af et embryoføtal udviklingsstudie, hvor siltuximab blev administreret intravenøst til drægtige cynomolgusaber (drægtighedsdag 20-118) i doser på 9,2 og 46 mg/kg/uge blev der ikke observeret toksicitet hos moderdyr eller foster. Siltuximab passerede placenta under drægtigheden, hvorved føtale serumkoncentrationer på drægtighedsdag (GD) 140 svarede til koncentrationerne hos moderdyret. En histopatologisk undersøgelse af lymfevæv fra GD140-fostre viste ingen morfologiske anomalier i udviklingen af immunsystemet.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med siltuximab hos gnavere. Dokumentation fra studier udført med siltuximab og andre IL6-hæmnere indikerer, at siltuximab har et lavt potentiale for karcinogenicitet. Der foreligger dog også materiale, der indikerer, at IL6-hæmning kan undertrykke immunrespons og immunovervågning og nedsætte forsvaret mod udviklede tumorer. Det kan derfor ikke helt udelukkes, at der er en øget modtagelighed over for specifikke tumorer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidinhydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80
Saccharose

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

I uåbnet hætteglas

4 år

Efter rekonstitution og fortynding

Kemisk og fysisk holdbarhed er påvist i op til 8 timer ved stuetemperatur (se pkt. 6.6).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme, med mindre metoden for åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for mikrobiel forurening.

Hvis det ikke anvendes umiddelbart efter åbning, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

8 ml hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling med flip-off-låg der indeholder 100 mg siltuximab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

30 ml hætteglas af type 1-glas med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling med flip-off-låg der indeholder 400 mg siltuximab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel kun er til engangsbrug:

- Anvend en aseptisk teknik.
- Beregn dosis, den fornødne samlede mængde af rekonstitueret SYLVANT-opløsning og det nødvendige antal hætteglas. Den anbefalede kanylen til tilberedningen er 21 gauge 38 mm. Infusionsposerne (250 ml) skal indeholde glucose 5 % og skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO) eller polypropylen (PP), eller polyethylen (PE). Alternativt kan der anvendes flasker af PE.
- Lad hætteglas med SYLVANT stå fremme i ca. 30 minutter, så de opnår stuetemperatur (15 °C til 25 °C). Under hele tilberedningen skal SYLVANT befinde sig ved stuetemperatur.

Hvert 100 mg hætteglas bør rekonstitueres med 5,2 ml vand til injektionsvæsker til engangsbrug, så der opnås en 20 mg/ml opløsning.

Hvert 400 mg hætteglas bør rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker til engangsbrug, så der opnås en 20 mg/ml opløsning.

- Vip forsigtigt de rekonstituerede hætteglas (UNDGÅ AT RYSTE ELLER HVIRVLE ELLER VIPPE KRAFTIGT) for at fremme opløsningen af pulveret. Fjern først indholdet, når alt pulveret er helt opløst. Pulveret bør opløses på mindre end 60 minutter. Inspicer hætteglassene for partikelindhold og misfarvning før tilberedning af dosis. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er synligt uigennemsigtig, eller hvis den indeholder fremmedlegemer og/eller er misfarvet.
- Fortynd den samlede mængde af den rekonstituerede dosis opløsning til 250 ml med steril glucose 5 % ved at trække en mængde svarende til mængden af rekonstitueret SYLVANT op

- fra posen med 250 ml glucose 5 %. Langsomt tilsæt den samlede mængde rekonstitueret SYLVANT-opløsning til 250 ml-infusionsposen. Bland forsigtigt.
- Den rekonstituerede opløsning bør ikke opbevares i over 2 timer, før det tilsættes infusionsposen. Infusionen skal afsluttes inden for 6 timer efter tilsætning af den rekonstituerede opløsning til infusionsposen. Administrer den fortyndede opløsning over 1 time ved hjælp af administrationssæt foret med PVC eller polyurethan (PU) eller PE, der indeholder et indbygget filter med 0.2-micron inline polyethersulfon (PES). SYLVANT indeholder ikke konserveringsmidler, og ikke anvendt infusionsopløsning må derfor ikke gemmes til senere brug.
 - Der er ikke udført studier af fysisk og kemisk forlidelighed for at evaluere co-administration af SYLVANT og andre lægemidler. SYLVANT må ikke infunderes i det samme intravenøse drop som andre lægemidler.
 - Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
EU/1/14/928/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. maj 2014
Dato for seneste fornyelse: 2 april 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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
Holland

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
St. Louis, MO 63134-3116
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Der skal udføres en registerundersøgelse for at indsamle oplysninger om patienter med Castlemans sygdom, der er kandidater til behandling med Sylvant, eller som aktuelt er i behandling med Sylvant. Registerundersøgelsen skal fortsættes enten med 100 patienter eller i 5 år afhængigt af, hvad der udgør den højeste værdi. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende data i tabelform til CHMP hver 12. måned i lighed med cyklus for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er), og tabellen må kun omfatte data for de patienter, der er kandidater til behandling med siltuximab.	Protokol: 31.12.2014 Første tabelopdatering: 30.11.2015 (rettet ind efter forventet PSUR-cyklus)

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
siltuximab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 100 mg siltuximab. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.

Et hætteglas indeholder 400 mg siltuximab. Efter rekonstitution indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, saccharose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat

SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat

siltuximab

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

SYLVANT 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

siltuximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet, eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SYLVANT
3. Sådan indgives SYLVANT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er SYLVANT?

SYLVANT er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof siltuximab.

Siltuximab er et monoklonalt antistof (en særlig type protein), der binder selektivt til et antigen (et målprotein) i kroppen, det såkaldte interleukin-6 (IL6).

Sådan anvendes SYLVANT

SYLVANT anvendes til behandling af multicentrisk Castlemans sygdom (MCD) hos voksne patienter, der ikke er smittet med human immundefektvirus (hiv) eller human herpesvirus-8 (HHV-8).

Multicentrisk Castlemans sygdom fører til udvikling af godartede tumorer (svulster der ikke skyldes kræft) i kroppens lymfeknuder. Symptomerne på denne sygdom kan omfatte træthed, natlige svedudbrud, en prikkende fornemmelse og manglende appetit.

Sådan virker SYLVANT

Patienter med MCD frembringer for meget IL6, og det menes at bidrage til unormal vækst af visse celler i lymfeknuderne. Gennem binding til IL6 blokerer siltuximab dets aktivitet og stopper unormal cellevekst. Derved er det med til at reducere størrelsen af de berørte lymfeknuder, hvorved symptomerne på sygdommen reduceres, så du bliver bedre i stand til at få en normal dagligdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SYLVANT

Du må ikke få SYLVANT:

- hvis du har en alvorlig allergi over for siltuximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger SYLVANT:

- hvis du har en infektion for tiden – dette skyldes, at SYLVANT kan hæmme din evne til at mærke eller bekæmpe infektioner, hvilket kan forværre infektioner.
- hvis du står for at skulle vaccineres eller kan få behov for vaccination i en nær fremtid – dette skyldes, at nogle vacciner ikke bør gives sammen med SYLVANT.
- hvis du har et højt indhold af fedtstoffer i blodet (hypertriglyceridæmi) – dette skyldes, at SYLVANT kan øge dette niveau. Din læge kan give dig medicin til afhjælpning af dette.
- hvis du har en sygdom som f.eks. et mavesår eller betændelse i en eller flere divertikler (divertikulitis), der kan øge risikoen for at få en rift i din mave eller tarm (gastrointestinal perforering). Symptomerne på en sådan rift kan omfatte tiltagende mavepine, kvalme, ændringer i afføringsmønsteret og feber. Kontakt straks din læge, hvis du får et af disse symptomer.
- hvis du har en leversygdom eller leverændringer, som kan påvises i blodprøver. Din læge vil overvåge dig og din leverfunktion.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger SYLVANT, hvis et af disse punkter passer på dig (eller hvis du er i tvivl).

Allergiske reaktioner

Kontakt straks din læge, hvis du får en alvorlig allergisk reaktion under eller efter infusionen.

Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, trykken for brystet, hvæsende åndedræt, alvorlig svimmelhed eller uklarhed, hævede læber eller hududslæt.

Infektioner

Du kan være mere tilbøjelig til at få infektioner, mens du er i behandling med SYLVANT.

Disse infektioner kan være alvorlige som f.eks. lungebetændelse eller blodforgiftning (også kaldet sepsis).

Kontakt straks lægen, hvis du får tegn på infektion under behandlingen med SYLVANT.

Tegn omfatter: hoste, influenzalignende symptomer, utilpashed, rød eller varm hud, feber. Din læge vil måske vælge at stoppe behandlingen med SYLVANT med det samme.

Børn og unge

Det vides ikke, om SYLVANT er sikkert og effektivt hos denne population. SYLVANT må derfor ikke gives til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med SYLVANT

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- theophyllin til behandling af astma
- warfarin, et blodfortyndende middel
- ciclosporin til brug under og efter organtransplantation
- p-piller og minipiller til at forebygge graviditet.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du får SYLVANT, hvis et af disse punkter passer på dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

- SYLVANT bør ikke anvendes af kvinder, der ammer. Det vides ikke, om SYLVANT kan påvirke barnet eller en kvinde, der er gravid eller ammer.
- Du må ikke blive gravid, mens du får SYLVANT, og indtil der er gået 3 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Du skal anvende sikker prævention i denne periode.

- Hvis du er gravid og samtidig har behov for behandling for MCD, kan din læge i nogle tilfælde nå frem til, at fordelene for dit helbred ved at tage SYLVANT opvejer de mulige risici for dit ufødte barn, herunder øget risiko for infektion og brug af visse vacciner til børn af mødre, der har fået SYLVANT under graviditeten.
- Det vides ikke, om SYLVANT udskilles i modermælk. Du og din læge bør sammen tage stilling til, om du skal fortsætte med at bruge SYLVANT eller amme og stoppe med SYLVANT.

Trafik- og arbejdssikkerhed

SYLVANT påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

3. Sådan indgives SYLVANT

Du vil kun få SYLVANT af en læge eller sygeplejerske på hospitalet eller en klinik.

- Den anbefalede dosis er 11 mg pr. kg legemsvægt, der gives en gang hver 3. uge.
- SYLVANT gives som intravenøs infusion - dvs. som drop i en vene, sædvanligvis i armen.
- Det indgives langsomt over 1 time.
- Mens du får droppet med SYLVANT, kontrolleres du for bivirkninger.
- Du skal fortsætte behandlingen, indtil du og din læge er enige om, at du ikke længere vil have gavn af den.

Hvis du har fået for meget SYLVANT

Behandlingen med SYLVANT gives af en læge eller sygeplejerske, og det er ikke sandsynligt, at du får for meget. Hvis du tror, at du har fået for meget SYLVANT, skal du omgående fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. De mulige bivirkninger af at få for meget SYLVANT kendes ikke.

Hvis du stopper behandlingen med SYLVANT

Du må ikke holde op med at få SYLVANT uden først at drøfte det med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkninger, da lægen kan være nødt til at stoppe behandlingen:

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10):

- alvorlig allergisk reaktion – symptomerne kan omfatte besvær med at trække vejret, trykken for brystet, hvæsende åndedræt, alvorlig svimmelhed eller omtågethed, hævelser i læberne eller hududslæt.

Andre bivirkninger:

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10):

- et fald i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni)
- et fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- kløe
- udslæt, kløende hududslæt (eksem)
- forhøjet indhold af fedtstoffer i blodet (hypertriglyceridæmi)
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet, som kan give urinsyreagigt
- unormale nyrefunktionsværdier

- hævelser i arme, ben, hals eller ansigt
- forhøjet blodtryk
- luftvejsinfektioner - f.eks. i næse, bihuler eller svælg
- urinvejsinfektion
- forkølelse
- ondt i halsen
- mavepine eller -ubehag, forstoppelse, diarré, halsbrand, sår i munden, kvalme, opkastning
- svimmelhed
- hovedpine
- ledsmerter, smerter i arme eller ben
- vægtstigning

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10):

- højt indhold af kolesterol i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er uigennemsigtig eller indeholder fremmedlegemer, og/eller hvis opløsningen fremstår misfarvet efter tilberedning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SYLVANT indholder

- Aktivt stof: siltuximab. Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 100 mg siltuximab. Efter tilberedning indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 og saccharose.

Udseende og pakningsstørrelser

- SYLVANT udleveres i et hætteglas af glas, der indeholder et hvidt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
- SYLVANT fås i pakninger, der indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

1. Anvend en aseptisk teknik.
2. Beregn dosis, den fornødne samlede mængde af rekonstitueret SYLVANT-opløsning og det nødvendige antal hætteglas. Den anbefalede kanyle til tilberedningen er 21 gauge 38 mm. Infusionsposerne (250 ml) skal indeholde glucose 5 % og skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP), eller polyethylen (PE). Alternativt kan der anvendes flasker af PE.
3. Lad hætteglas med SYLVANT stå fremme i ca. 30 minutter, så de opnår stuetemperatur (15 °C til 25 °C). Under hele tilberedningen skal SYLVANT befinde sig ved stuetemperatur. Hvert hætteglas bør rekonstitueres med 5,2 ml vand til injektionsvæsker til engangsbrug, så der opnås en 20 mg/ml opløsning.
4. Vip forsigtigt de rekonstituerede hætteglas (UNDGÅ AT RYSTE ELLER HVIRVLE ELLER VIPPE KRAFTIGT) for at fremme opløsningen af pulveret. Fjern først indholdet, når alt pulveret er helt opløst. Pulveret bør opløses på mindre end 60 minutter. Inspicer hætteglassene for partikelindhold og misfarvning før tilberedning af dosis. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er synligt uigennemsigtig, eller hvis den indeholder fremmedlegemer og/eller er misfarvet.
5. Fortynd den samlede mængde af den rekonstituerede dosis opløsning til 250 ml med steril glucose 5 % ved at trække en mængde svarende til mængden af rekonstitueret SYLVANT op fra posen med 250 ml glucose 5 %. Langsomt tilsæt den samlede mængde rekonstitueret SYLVANT-opløsning til 250 ml-infusionsposen. Bland forsigtigt.
6. Den rekonstituerede opløsning bør ikke opbevares i over 2 timer, før det tilsættes infusionsposen. Infusionen skal afsluttes inden for 6 timer efter tilsætning af den rekonstituerede opløsning til infusionsposen. Administrer den fortyndede opløsning over 1 time ved hjælp af administrationssæt foret med PVC eller polyurethan (PU) eller PE, der indeholder et indbygget filter med 0,2-micron inline polyethersulfon (PES). SYLVANT indeholder ikke konserveringsmidler, og ikke anvendt infusionsopløsning må derfor ikke gemmes til senere brug.
7. Der er ikke udført studier af fysisk og kemisk forlidelighed for at evaluere co-administration af SYLVANT og andre lægemidler. SYLVANT må ikke infunderes i det samme intravenøse drop som andre lægemidler.
8. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer registreres tydeligt.

Indlægsseddel: Information til patienten

SYLVANT 400 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

siltuximab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet, eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SYLVANT
3. Sådan indgives SYLVANT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er SYLVANT?

SYLVANT er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof siltuximab.

Siltuximab er et monoklonalt antistof (en særlig type protein), der binder selektivt til et antigen (et målprotein) i kroppen, det såkaldte interleukin-6 (IL6).

Sådan anvendes SYLVANT

SYLVANT anvendes til behandling af multicentrisk Castlemans sygdom (MCD) hos voksne patienter, der ikke er smittet med human immundefektvirus (hiv) eller human herpesvirus-8 (HHV-8).

Multicentrisk Castlemans sygdom fører til udvikling af godartede tumorer (svulster der ikke skyldes kræft) i kroppens lymfeknuder. Symptomerne på denne sygdom kan omfatte træthed, natlige svedudbrud, en prikkende fornemmelse og manglende appetit.

Sådan virker SYLVANT

Patienter med MCD frembringer for meget IL6, og det menes at bidrage til unormal vækst af visse celler i lymfeknuderne. Gennem binding til IL6 blokerer siltuximab dets aktivitet og stopper unormal cellevekst. Derved er det med til at reducere størrelsen af de berørte lymfeknuder, hvorved symptomerne på sygdommen reduceres, så du bliver bedre i stand til at få en normal dagligdag.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge SYLVANT

Du må ikke få SYLVANT:

- hvis du har en alvorlig allergi over for siltuximab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger SYLVANT:

- hvis du har en infektion for tiden – dette skyldes, at SYLVANT kan hæmme din evne til at mærke eller bekæmpe infektioner, hvilket kan forværre infektioner.
- hvis du står for at skulle vaccineres eller kan få behov for vaccination i en nær fremtid – dette skyldes, at nogle vacciner ikke bør gives sammen med SYLVANT.
- hvis du har et højt indhold af fedtstoffer i blodet (hypertriglyceridæmi) – dette skyldes, at SYLVANT kan øge dette niveau. Din læge kan give dig medicin til afhjælpning af dette.
- hvis du har en sygdom som f.eks. et mavesår eller betændelse i en eller flere divertikler (divertikulitis), der kan øge risikoen for at få en rift i din mave eller tarm (gastrointestinal perforering). Symptomerne på en sådan rift kan omfatte tiltagende mavepine, kvalme, ændringer i afføringsmønsteret og feber. Kontakt straks din læge, hvis du får et af disse symptomer.
- hvis du har en leversygdom eller leverændringer, som kan påvises i blodprøver. Din læge vil overvåge dig og din leverfunktion.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger SYLVANT, hvis et af disse punkter passer på dig (eller hvis du er i tvivl).

Allergiske reaktioner

Kontakt straks din læge, hvis du får en alvorlig allergisk reaktion under eller efter infusionen.

Symptomerne kan omfatte vejrtrækningsbesvær, trykken for brystet, hvæsende åndedræt, alvorlig svimmelhed eller uklarhed, hævede læber eller hududslæt.

Infektioner

Du kan være mere tilbøjelig til at få infektioner, mens du er i behandling med SYLVANT.

Disse infektioner kan være alvorlige som f.eks. lungebetændelse eller blodforgiftning (også kaldet sepsis).

Kontakt straks lægen, hvis du får tegn på infektion under behandlingen med SYLVANT.

Tegn omfatter: hoste, influenzalignende symptomer, utilpashed, rød eller varm hud, feber. Din læge vil måske vælge at stoppe behandlingen med SYLVANT med det samme.

Børn og unge

Det vides ikke, om SYLVANT er sikkert og effektivt hos denne population. SYLVANT må derfor ikke gives til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med SYLVANT

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et af følgende lægemidler:

- theophyllin til behandling af astma
- warfarin, et blodfortyndende middel
- ciclosporin til brug under og efter organtransplantation
- p-piller og minipiller til at forebygge graviditet.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du får SYLVANT, hvis et af disse punkter passer på dig (eller hvis du er i tvivl).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

- SYLVANT bør ikke anvendes af kvinder, der ammer. Det vides ikke, om SYLVANT kan påvirke barnet eller en kvinde, der er gravid eller ammer.
- Du må ikke blive gravid, mens du får SYLVANT, og indtil der er gået 3 måneder efter, at behandlingen er afsluttet. Du skal anvende sikker prævention i denne periode.

- Hvis du er gravid og samtidig har behov for behandling for MCD, kan din læge i nogle tilfælde nå frem til, at fordelene for dit helbred ved at tage SYLVANT opvejer de mulige risici for dit ufødte barn, herunder øget risiko for infektion og brug af visse vacciner til børn af mødre, der har fået SYLVANT under graviditeten.
- Det vides ikke, om SYLVANT udskilles i modermælk. Du og din læge bør sammen tage stilling til, om du skal fortsætte med at bruge SYLVANT eller amme og stoppe med SYLVANT.

Trafik- og arbejdssikkerhed

SYLVANT påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

3. Sådan indgives SYLVANT

Du vil kun få SYLVANT af en læge eller sygeplejerske på hospitalet eller en klinik.

- Den anbefalede dosis er 11 mg pr. kg legemsvægt, der gives en gang hver 3. uge.
- SYLVANT gives som intravenøs infusion - dvs. som drop i en vene, sædvanligvis i armen.
- Det indgives langsomt over 1 time.
- Mens du får droppet med SYLVANT, kontrolleres du for bivirkninger.
- Du skal fortsætte behandlingen, indtil du og din læge er enige om, at du ikke længere vil have gavn af den.

Hvis du har fået for meget SYLVANT

Behandlingen med SYLVANT gives af en læge eller sygeplejerske, og det er ikke sandsynligt, at du får for meget. Hvis du tror, at du har fået for meget SYLVANT, skal du omgående fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet. De mulige bivirkninger af at få for meget SYLVANT kendes ikke.

Hvis du stopper behandlingen med SYLVANT

Du må ikke holde op med at få SYLVANT uden først at drøfte det med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med dette lægemiddel.

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker følgende alvorlige bivirkninger, da lægen kan være nødt til at stoppe behandlingen:

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10):

- alvorlig allergisk reaktion – symptomerne kan omfatte besvær med at trække vejret, trykken for brystet, hvæsende åndedræt, alvorlig svimmelhed eller omtågethed, hævelser i læberne eller hududslæt.

Andre bivirkninger:

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10):

- et fald i antallet af hvide blodlegemer (neutropeni)
- et fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- kløe
- udslæt, kløende hududslæt (eksem)
- forhøjet indhold af fedtstoffer i blodet (hypertriglyceridæmi)
- forhøjet indhold af urinsyre i blodet, som kan give urinsyreigt
- unormale nyrefunktionsværdier

- hævelser i arme, ben, hals eller ansigt
- forhøjet blodtryk
- luftvejsinfektioner - f.eks. i næse, bihuler eller svælg
- urinvejsinfektion
- forkølelse
- ondt i halsen
- mavepine eller -ubehag, forstoppelse, diarré, halsbrand, sår i munden, kvalme, opkastning
- svimmelhed
- hovedpine
- ledsmerter, smerter i arme eller ben
- vægtstigning

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10):

- højt indhold af kolesterol i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Må ikke anvendes, hvis opløsningen er uigennemsigtig eller indeholder fremmedlegemer, og/eller hvis opløsningen fremstår misfarvet efter tilberedning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

SYLVANT indholder

- Aktivt stof: siltuximab. Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 400 mg siltuximab. Efter tilberedning indeholder opløsningen 20 mg siltuximab pr. ml.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 og saccharose.

Udseende og pakningsstørrelser

- SYLVANT udleveres i et hætteglas af glas, der indeholder et hvidt pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
- SYLVANT fås i pakninger, der indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Recordati Netherlands B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Holland

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

1. Anvend en aseptisk teknik.
2. Beregn dosis, den fornødne samlede mængde af rekonstitueret SYLVANT-opløsning og det nødvendige antal hætteglas. Den anbefalede kanyler til tilberedningen er 21 gauge 38 mm. Infusionsposerne (250 ml) skal indeholde glucose 5 % og skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO), eller polypropylen (PP), eller polyethylen (PE). Alternativt kan der anvendes flasker af PE.
3. Lad hætteglas med SYLVANT stå fremme i ca. 30 minutter, så de opnår stuetemperatur (15 °C til 25 °C). Under hele tilberedningen skal SYLVANT befinde sig ved stuetemperatur. Hvert hætteglas bør rekonstitueres med 20 ml vand til injektionsvæsker til engangsbrug, så der opnås en 20 mg/ml opløsning.
4. Vip forsigtigt de rekonstituerede hætteglas (UNDGÅ AT RYSTE ELLER HVIRVLE ELLER VIPPE KRAFTIGT) for at fremme opløsningen af pulveret. Fjern først indholdet, når alt pulveret er helt opløst. Pulveret bør opløses på mindre end 60 minutter. Inspicer hætteglassene for partikelindhold og misfarvning før tilberedning af dosis. Må ikke anvendes, hvis opløsningen er synligt uigennemsigtig, eller hvis den indeholder fremmedlegemer og/eller er misfarvet.
5. Fortynd den samlede mængde af den rekonstituerede dosis opløsning til 250 ml med steril glucose 5 % ved at trække en mængde svarende til mængden af rekonstitueret SYLVANT op fra posen med 250 ml glucose 5 %. Langsomt tilsæt den samlede mængde rekonstitueret SYLVANT-opløsning til 250 ml-infusionsposen. Bland forsigtigt.
6. Den rekonstituerede opløsning bør ikke opbevares i over 2 timer, før det tilsættes infusionsposen. Infusionen skal afsluttes inden for 6 timer efter tilsætning af den rekonstituerede opløsning til infusionsposen. Administrer den fortyndede opløsning over 1 time ved hjælp af administrationssæt foret med PVC eller polyurethan (PU) eller PE, der indeholder et indbygget filter med 0,2-micron inline polyethersulfon (PES). SYLVANT indeholder ikke konserveringsmidler, og ikke anvendt infusionsopløsning må derfor ikke gemmes til senere brug.
7. Der er ikke udført studier af fysisk og kemisk forlidelighed for at evaluere co-administration af SYLVANT og andre lægemidler. SYLVANT må ikke infunderes i det samme intravenøse drop som andre lægemidler.
8. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer registreres tydeligt.