

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 100 mg siltuximab poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.

### SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 400 mg siltuximab poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.

Siltuximab is een chimerisch (mens-muis) monoklonaal antilichaam van G1 $\kappa$ -immunoglobuline (IgG1 $\kappa$ ). Het wordt geproduceerd in een cellijn van het ovarium van de Chinese hamster (CHO) door middel van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Het product is een gevriesdroogd wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

SYLVANT is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman (MCD), die negatief zijn voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en voor humaan herpesvirus-8 (HHV-8).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dit geneesmiddel dient te worden toegediend door gekwalificeerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en onder geschikte medische supervisie.

#### Dosering

De aanbevolen dosis siltuximab is 11 mg/kg, gegeven over 1 uur als intraveneus infuus, iedere 3 weken toegediend, totdat de behandeling faalt.

### *Behandelcriteria*

Hematologisch laboratoriumonderzoek dient te worden uitgevoerd voorafgaand aan elke dosis van de SYLVANT-behandeling gedurende de eerste 12 maanden en elke derde doseringscyclus daarna. Alvorens het infuus toe te dienen dient de voorschrijver te overwegen de behandeling uit te stellen als niet wordt voldaan aan de behandelcriteria die hieronder in tabel 1 staan. Dosisverlaging wordt niet aanbevolen.

**Tabel 1: Behandelcriteria**

<b>Laboratorium-parameter</b>	<b>Vereisten voor de eerste toediening van SYLVANT</b>	<b>Criteria voor herbehandeling</b>
Absoluut aantal neutrofielen	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Aantal plaatjes	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobine <sup>a</sup>	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

<sup>a</sup> SYLVANT kan hemoglobinewaarden in MCD-patiënten verhogen

De behandeling met SYLVANT dient te worden onderbroken als de patiënt een ernstige infectie of ernstige niet-hematologische toxiciteit heeft en kan na herstel in dezelfde dosis worden hervat.

Als de patiënt een ernstige infusiegerelateerde reactie, anafylaxie, een ernstige allergische reactie of het cytokinereleasesyndroom gerelateerd aan de infusie van SYLVANT ontwikkelt, dient verdere toediening van SYLVANT te worden gestaakt. Stoppen met het geneesmiddel dient overwogen te worden als er tijdens de eerste 48 weken meer dan 2 keer een dosis werd uitgesteld vanwege toxiciteit gerelateerd aan de behandeling.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

In klinische studies zijn geen belangrijke leeftijdgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek (PK) of in het veiligheidsprofiel waargenomen. Dosisaanpassing is niet vereist (zie rubriek 5.2).

#### *Nier- en/of leverinsufficiëntie*

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de PK van siltuximab te onderzoeken bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van siltuximab bij kinderen in de leeftijd van 17 jaar en jonger zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Siltuximab moet worden toegediend als intraveneus infuus.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.

##### Gelijktijdige actieve ernstige infecties

Infecties, waaronder lokale infecties, dienen vóór de toediening van SYLVANT behandeld te worden. Tijdens klinische studies zijn ernstige infecties waargenomen, waaronder pneumonie en sepsis (zie rubriek 4.8).

Hypoglobulinemie werd waargenomen bij 4 tot 11,3% van de patiënten in de klinische studie. Afnames in de totale concentraties van IgG, IgA of IgM tot onder de normale waarden werden waargenomen in een bereik van 4% tot 11% van de patiënten in de MCD-studie (Studie 1).

Bij alle klinische studies met SYLVANT werden patiënten met klinisch relevante infecties – waaronder degenen met een bekende positieve reactie op hepatitis B-oppervlakte-antigeen – uitgesloten. Er zijn twee gevallen van reactivatie van hepatitis B gemeld bij gelijktijdige toediening van SYLVANT met dexamethason in hoge dosis, en met bortezomib, melfalan en prednison bij patiënten met multipel myeloom.

SYLVANT kan tekenen en symptomen van acute ontsteking maskeren, waaronder het onderdrukken van koorts en acute-fase-eiwitten zoals C-reactieve proteïne (CRP). Derhalve dienen voorschrijvers patiënten die een behandeling krijgen nauwkeurig te monitoren, om ernstige infecties te detecteren.

##### Vaccinaties

Levende, verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met of binnen 4 weken voor het begin van de behandeling met SYLVANT worden gegeven, aangezien de klinische veiligheid niet is vastgesteld.

##### Lipide-parameters

Verhogingen in triglycerides en cholesterol (lipide-parameters) zijn waargenomen bij patiënten die met SYLVANT werden behandeld (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden behandeld overeenkomstig de huidige klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie.

##### Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheid

Tijdens intraveneuze infusie van SYLVANT kunnen lichte tot matig ernstige infusiereacties verbeteren na het vertragen of stoppen van het infuus. Nadat de reactie is verdwenen, kan worden overwogen om de infusie te hervatten met een lagere infusiesnelheid en antihistaminica, paracetamol en corticosteroïden therapeutisch toe te dienen. Voor patiënten die het infuus na deze maatregelen niet verdragen, dient SYLVANT te worden gestaakt. Bij patiënten die ernstige infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties vertonen (bijvoorbeeld anafylaxie), dient de behandeling tijdens of na infusie te worden gestaakt. De behandeling van ernstige infusiereacties dient bepaald te worden door de tekenen en symptomen van de reactie. Gekwalificeerd personeel en het aangewezen geneesmiddel dienen beschikbaar te zijn voor de behandeling van anafylaxie, voor het geval anafylaxie optreedt (zie rubriek 4.8).

##### Maligniteiten

Immunomodulators kunnen het risico op maligniteiten verhogen. De bestaande gegevens op basis van de beperkte ervaring met siltuximab geven geen aanwijzing voor een verhoogd risico op maligniteiten.

##### Gastro-intestinale perforatie

Gastro-intestinale (GI) perforatie is gemeld in klinische studies met siltuximab, maar niet in studies bij MCD. Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten die een verhoogd risico hebben op een GI-perforatie.

Patiënten die zich presenteren met symptomen die mogelijk geassocieerd zijn met of suggestief zijn voor GI-perforatie dienen onmiddellijk te worden onderzocht.

#### Leverinsufficiëntie

Er zijn na behandeling met SYLVANT in klinische studies voorbijgaande of intermitterende milde tot matige verhogingen gemeld van de levertransaminaseniveaus of van andere leverfunctiewaarden, zoals bilirubine. Met SYLVANT behandelde patiënten met bekende leverinsufficiëntie en patiënten met verhoogde transaminases of verhoogd bilirubine dienen gemonitord te worden.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Uit niet-klinische studies is bekend dat interleukine-6 (IL-6) de activiteit van cytochroom P450 (CYP450) vermindert. Het binden van biologisch actief IL-6 door siltuximab kan mogelijk leiden tot een verhoogde metabolisatie van substraten van CYP450, aangezien de enzymactiviteit van CYP450 zal normaliseren. Daarom kan de toediening van siltuximab met substraten van CYP450 met een nauwe therapeutische index potentieel de therapeutische effecten van deze geneesmiddelen en de toxiciteit veranderen, als gevolg van veranderingen in de metaboliseringsroutes waarbij CYP450 betrokken is. Monitoring van het effect (bijv. bij warfarine) of van de geneesmiddelconcentratie (bijv. bij ciclosporine of theofylline) wordt aanbevolen na het starten of beëindigen van siltuximab bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die een substraat zijn van CYP450 en die een nauwe therapeutische index hebben. De dosis van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dient zo nodig te worden aangepast. Het effect van siltuximab op de activiteit van CYP450-enzymen kan enkele weken na het stoppen met de behandeling aanwezig blijven. Voorschrijvers dienen ook voorzichtigheid in acht te nemen als siltuximab gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A4, waarbij een vermindering van de werkzaamheid onwenselijk is (bijvoorbeeld orale anticonceptiemiddelen).

#### Pediatrische patiënten

Bij deze populatie zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende drie maanden na de behandeling (zie rubriek 4.5).

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens afkomstig van het gebruik van siltuximab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met siltuximab zijn geen bijwerkingen op de zwangerschap of op de embryofetale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3). Siltuximab wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken.

Siltuximab mag alleen aan zwangere vrouwen worden gegeven als de voordelen duidelijk opwegen tegen het risico.

Net als andere immunoglobuline-G-antilichamen, passeert siltuximab de placenta, zoals is waargenomen in studies met apen. Als gevolg daarvan kunnen zuigelingen die worden geboren uit vrouwen die behandeld zijn met siltuximab een verhoogd risico hebben op infectie. Bij toediening van levende vaccins aan deze zuigelingen wordt voorzichtigheid geadviseerd (zie rubriek 4.4).

##### Borstvoeding

Het is onbekend of siltuximab in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met siltuximab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Bij mensen zijn geen effecten van siltuximab op de vruchtbaarheid geëvalueerd. Beschikbare niet-klinische gegevens suggereren geen effect op vruchtbaarheid tijdens behandeling met siltuximab (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Siltuximab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Infecties (waaronder bovensteluchtweginfecties), pruritus, rash, artralgie en diarree waren de meest voorkomende bijwerkingen in klinische studies bij de ziekte van Castleman (CD), optredend bij > 20% van de met siltuximab behandelde patiënten. De ernstigste bijwerking die met het gebruik van siltuximab was geassocieerd, was anafylactische reactie.

Gegevens afkomstig van alle patiënten behandeld met siltuximab als monotherapie (n = 370) vormen samen de basis van de evaluatie van de veiligheid.

Tabel 2 geeft de frequenties weer van de bijwerkingen geïdentificeerd bij de 87 MCD-patiënten (Studie 1, Studie 2 en Studie 3) behandeld in de aanbevolen dosering van 11 mg/kg elke 3 weken (zie rubriek 5.1 voor details).

##### Tabel met bijwerkingen

Tabel 2 geeft een lijst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij MCD-patiënten die werden behandeld met siltuximab in de aanbevolen dosering van 11 mg/kg elke 3 weken. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen vermeld onder titels die de frequentie weergeven met de volgende categorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentieklasse zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen bij met siltuximab behandelde patiënten in klinische studies met MCD<sup>a</sup>**

<b>Systeem/orgaanklasse</b> Frequentie	<b>Bijwerking</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	
zeer vaak	Bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, urineweginfectie
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
zeer vaak	Neutropenie, trombocytopenie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
vaak	Anafylactische reactie
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	
zeer vaak	Hypertriglyceridemie, hyperurikemie
vaak	Hypercholesterolemie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
zeer vaak	Duizeligheid, hoofdpijn

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
zeer vaak	Orofaryngeale pijn
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
zeer vaak	Hypertensie
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
zeer vaak	Nausea, abdominale pijn, braken, obstipatie, diarree, gastro-oesofageale refluxziekte, mondulceratie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
zeer vaak	Rash, pruritus, eczeem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
zeer vaak	Artralgie, pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
zeer vaak	Nierfunctie verminderd
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
zeer vaak	Gelokaliseerd oedeem
<b>Onderzoeken</b>	
zeer vaak	Gewicht toegenomen

<sup>a</sup> Alle patiënten met CD behandeld met siltuximab in de aanbevolen dosering van 11 mg/kg iedere 3 weken [inclusief cross-over-patiënten (N = 87)].

#### Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheid

In klinische studies was siltuximab geassocieerd met een infusiegerelateerde reactie of overgevoeligheidsreactie bij 5,1% (ernstige reactie bij 0,8%) van de patiënten behandeld met siltuximab als monotherapie.

Bij langdurige behandeling van MCD-patiënten met siltuximab in de aanbevolen dosering van 11 mg/kg elke 3 weken kwamen infusiegerelateerde reacties of overgevoeligheidsreacties voor in een frequentie van 6,3% (1,3% voor ernstige reacties).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gemeld in klinische studies. In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en moet onmiddellijk een geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC11.

#### Werkingsmechanisme

Siltuximab is een mens-muis chimerisch monoklonaal antilichaam dat stabiele complexen met hoge affiniteit vormt met de oplosbare biologisch actieve vormen van humaan IL-6. Siltuximab voorkomt de binding van humaan IL-6 aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6-receptoren (IL-6R), en remt op die manier de vorming van het hexamere signaleringscomplex met gp130 op het celoppervlak.

Interleukine-6 is een pleiotroop pro-inflammatoir cytokine dat wordt geproduceerd door allerlei celtypen waaronder T-cellen en B-cellen, lymfocyten, monocyten en fibroblasten, en ook door kwaadaardige cellen. Het is aangetoond dat IL-6 betrokken is bij diverse normale fysiologische processen zoals inductie van immunoglobulinesecretie, initiatie van de synthese van acutefase-eiwitten in de lever en stimulering van de proliferatie en differentiatie van hematopoëtische precursorcellen. Overproductie van IL-6 bij chronische inflammatoire ziekten en kwaadaardige aandoeningen is in verband gebracht met anemie en cachexie en er wordt verondersteld dat dit een centrale rol speelt bij het aansturen van de proliferatie van plasmacellen en bij de systemische manifestaties bij patiënten met CD.

#### Farmacodynamische effecten

*In vitro* remde siltuximab op een dosisafhankelijke manier de groei van een IL-6-afhankelijke muizen-plasmacytoma-celijn in respons op menselijk IL-6. In celkweken van humane hepatomacellen werd de door IL-6 gestimuleerde productie van het acutefase-eiwit serum-amyloïd A op een dosisafhankelijke manier door siltuximab geremd. Op een vergelijkbare manier werd de productie van het eiwit immunoglobuline M in celkweken van humane Burkitt-lymfocytencellen in respons op IL-6 op een dosisafhankelijke manier door siltuximab geremd.

#### Biomarkers

Het staat vast dat IL-6 de acute fase-expressie van C-reactieve proteïne (CRP) stimuleert. Het werkingsmechanisme van siltuximab is neutralisering van de biologische activiteit van IL-6, hetgeen indirect kan worden gemeten aan de suppressie van CRP. Behandeling met siltuximab bij MCD leidt tot snelle en blijvende afnames van de CRP-concentraties in serum. Meting van IL-6-concentraties in serum of plasma tijdens de behandeling mag niet worden gebruikt als farmacodynamische marker, aangezien de door siltuximab geneutraliseerde antilichaam-IL-6-complexen interfereren met de huidige op immunologie gebaseerde IL-6-kwantificeringsmethoden.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Studie 1*

Om de werkzaamheid en veiligheid van siltuximab (11 mg/kg iedere 3 weken) vast te stellen in vergelijking met placebo, in combinatie met de beste ondersteunende zorg bij patiënten met MCD, werd een multinationale, gerandomiseerde (2:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde fase II-studie uitgevoerd. De behandeling werd voortgezet tot optreden van therapiefalen (gedefinieerd als ziekteprogressie op basis van toename van symptomen, radiologische progressie of achteruitgang van de *performance status*) of van onaanvaardbare toxiciteit. In totaal werden 79 patiënten met symptomatische MCD gerandomiseerd en behandeld. De mediane leeftijd was 47 jaar (bereik 20-74) in de siltuximab-arm en 48 jaar (bereik 27-78) in de placebo-arm. In de placebo-arm werden meer mannelijke patiënten opgenomen (85% in de placebo-groep vs. 56% in de siltuximab-groep). De ECOG *performance status*-score (0/1/2) op *baseline* was respectievelijk 42%/45%/13% in de siltuximab-arm en 39%/62%/0% in de placebo-arm. Op *baseline* had 55% van de patiënten in de siltuximab-arm eerdere systemische behandeling voor MCD gekregen en 65% van de patiënten in de placebo-arm; van de patiënten in de siltuximab-arm gebruikte 30% corticosteroiden, van de patiënten in de placebo-arm 31%. Het histologische subtype was in beide behandelarmen vergelijkbaar, waarbij 33% het hyaliene-vasculaire subtype vertoonde, 23% het plasmacellulaire subtype en 44% het gemengde subtype.

Het primaire eindpunt van de studie was: blijvende tumor- en symptomatische respons, gedefinieerd als een tumorrespons geëvalueerd in een onafhankelijke beoordeling, en volledige verdwijning of stabilisering van prospectief verzamelde symptomen van MCD, gedurende minstens 18 weken zonder therapiefalen.

In Studie 1 werd een statistisch significant verschil waargenomen in de siltuximab-arm vergeleken met de placebo-arm wat betreft de onafhankelijk beoordeelde blijvende tumorrespons en percentage symptomatische respons (34% vs. 0%; 95% BI: 11,1; 54,8;  $p = 0,0012$ ). Het algehele tumorresponspercentage werd beoordeeld op basis van gemodificeerde Cheson-criteria, zowel beoordeeld in een onafhankelijke beoordeling als door de onderzoeker.

De belangrijkste resultaten betreffende de werkzaamheid uit Studie 1 staan samengevat in tabel 3.

**Tabel 3: Werkzaamheidseindpunten uit Studie 1**

Werkzaamheidseindpunten	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	P-waarde <sup>a</sup>
<b>Primaire werkzaamheidseindpunt</b>			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (onafhankelijke beoordeling)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Secundaire werkzaamheidseindpunten</b>			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (beoordeling door de onderzoeker)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Beste tumorrespons (onafhankelijke beoordeling)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Beste tumorrespons (beoordeling door de onderzoeker)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tijd tot therapiefalen	Niet bereikt	134 dagen	0,0084; HR 0,418
Stijging hemoglobine > 15 g/l (0,9 mmol/l) in week 13/ populatie evalueerbaar voor de hemoglobinerespons	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duur van tumor- en symptomatische respons (dagen) - onafhankelijke beoordeling; mediaan (min, max)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	n.v.t. <sup>c</sup>	n.v.t.
Blijvende complete symptomatische respons <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duur van de blijvende complete symptomatische respons (dagen) mediaan (min, max)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	n.v.t.	n.v.t.

\* *Best Supportive Care* (beste ondersteunende zorg)

<sup>a</sup> Gecorrigeerd voor gebruik van corticosteroïden bij randomisatie

<sup>b</sup> Op het moment van de primaire analyse werden gegevens van 19 van de 20 tumor- en symptomatische responders gecensureerd aangezien de respons nog voortduurde

<sup>c</sup> n.v.t. = niet van toepassing; er waren geen responders in de placebo-arm; daarom is duur niet van toepassing

<sup>d</sup> Complete symptomatische respons is gedefinieerd als een afname van 100% van de totale MCD-symptoomscore aanwezig op *baseline* die minstens 18 weken aanhoudt voordat therapiefalen optreedt

<sup>e</sup> Gegevens van 11 van de 13 complete symptomatische responders werden gecensureerd aangezien de respons nog voortduurde

Klachten en symptomen gerelateerd aan MCD werden prospectief verzameld. Een totaalscore van alle symptomen (de MCD-gerelateerde totale symptoomscore genoemd) is de som van de graden van ernst (NCI-CTCAE-graad) van de aan MCD gerelateerde klachten en symptomen [algemeen aan MCD gerelateerd (vermoeidheid, malaise, hyperhidrose, nachtzweet, koorts, gewichtsverlies, anorexie, tumorpijn, dyspneu en pruritus), autoimmuunverschijnselen, vochtretentie, neuropathie en huidaandoeningen]. Het percentage verandering in de aan MCD gerelateerde klachten en symptomen t.o.v. *baseline* en de MCD-gerelateerde totale symptoomscore werd bij iedere cyclus berekend. De complete symptoomrespons was gedefinieerd als een afname van 100% t.o.v. *baseline* over het geheel in de MCD-gerelateerde totale symptoomscore, die minstens 18 weken aanhoudt voordat therapiefalen optreedt.

De hemoglobinerespons was gedefinieerd als een verandering t.o.v. *baseline* van  $\geq 15$  g/l (0,9 mmol/l) in week 13. Er werd een statistisch significant verschil waargenomen in de hemoglobinerespons tussen de siltuximab-arm en de placebo-arm (respectievelijk 61,3% vs. 0%;  $p = 0,0002$ ).

#### *Subgroepanalyses*

Analyses op zowel de primaire als de secundaire eindpunten op diverse subgroepen, waaronder op leeftijd (< 65 jaar en  $\geq 65$  jaar), op ras (blank en niet-blank), op regio (Noord-Amerika, Europa, Midden-Oosten en Afrika, en Azië + Pacific), op gebruik van corticosteroïden op *baseline* (ja en nee),

op eerdere behandeling (ja en nee) en op MCD-histologie (plasmacellulaire en gemengde histologie) toonden consistent dat het effect van de behandeling in de siltuximab-arm gunstiger was, behalve voor de subgroep met het hyaliene-vasculaire subtype, waarin geen van de patiënten de definitie van het primaire eindpunt behaalde. Bij de subgroep met het hyaliene-vasculaire subtype werd wel een consistent effect van de behandeling aangetoond ten gunste van de patiënten behandeld met siltuximab op alle belangrijke secundaire eindpunten. Geselecteerde werkzaamheidsresultaten uit Studie 1 in de subgroep met het hyaliene-vasculaire subtype zijn samengevat in tabel 4

**Tabel 4: Geselecteerde werkzaamheidseindpunten voor de subgroep met het hyaliene-vasculaire subtype uit studie 1**

Werkzaamheidseindpunten	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95% BI <sup>a</sup>
<b>Primaire werkzaamheidseindpunt</b>			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (onafhankelijke beoordeling)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(n.v.t.; n.v.t.) <sup>b</sup>
<b>Secundaire werkzaamheidseindpunten</b>			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (beoordeling door de onderzoeker)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Beste tumorrespons (onafhankelijke beoordeling)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Beste tumorrespons (beoordeling door de onderzoeker)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Tijd tot therapiefalen	206 days	70 days	(0,17; 1,13) <sup>c</sup>
Stijging hemoglobine > 15 g/l (0,9 mmol/l) in week 13/ populatie evalueerbaar voor de hemoglobinerespons	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Blijvende complete symptomatische respons <sup>d</sup>	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

\* *Best Supportive Care* (beste ondersteunende zorg)

<sup>a</sup> 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in verhoudingen

<sup>b</sup> n.v.t. = niet van toepassing; er waren geen responders; daarom is het 95% BI niet van toepassing

<sup>c</sup> 95% betrouwbaarheidsinterval voor de *hazard ratio*

<sup>d</sup> Complete symptomatische respons is gedefinieerd als een afname van 100% van de totale MCD-symptoomscore aanwezig op *baseline* die minstens 18 weken aanhoudt voordat therapiefalen optreedt

### Studie 2

In aanvulling op Studie 1, zijn gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met CD beschikbaar uit een eenarmige fase I-studie (Studie 2). In deze studie werden 37 patiënten met CD (35 MCD-patiënten) behandeld met siltuximab. Bij de 16 patiënten met MCD die waren behandeld met 11 mg/kg iedere 3 weken was het totale tumorresponspercentage - onafhankelijk beoordeeld - 43,8%, met 6,3% complete respons. Alle tumorresponsen hielden langer dan 18 weken aan. In deze studie hadden 16 van de 35 MCD-patiënten het hyaliene-vasculaire subtype. Van deze patiënten had 31% een radiologische respons, op basis van een onafhankelijke beoordeling, en vertoonde 88% een 'klinisch voordeel respons' zoals gedefinieerd in het protocol.

### Studie 3

Een open-label, multicentrische, niet-gerandomiseerde fase II-studie beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van verlengde behandeling met siltuximab bij 60 patiënten met MCD, die eerder deelnamen aan Studie 1 (41 patiënten) of Studie 2 (19 patiënten). De mediane duur van de behandeling met siltuximab was 5,52 jaar (bereik: 0,8 tot 10,8 jaar); meer dan 50% van de patiënten ontvingen behandeling met siltuximab gedurende  $\geq 5$  jaar. Na een mediane *follow-up* van 6 jaar was geen van de 60 patiënten overleden en werd bij 58 van de 60 patiënten aangetoond dat de ziekte onder controle bleef.

### Hoogste totale dosis in klinische studies

De hoogste totale hoeveelheid siltuximab die tot nu toe in een klinische studie werd toegediend bedroeg 2.190 mg (11 mg/kg).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek siltuximab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met CD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na de eerste toediening van siltuximab (in doses variërend van 0,9 tot 15 mg/kg), namen de oppervlakte onder plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) en de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) toe op een dosisproportionele wijze en de klaring (CL) was onafhankelijk van de dosis. Na de eenmalige toediening in het aanbevolen doseringsschema (11 mg/kg eenmaal per 3 weken gegeven) was de klaring  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/dag en de halfwaardetijd was  $16,3 \pm 4,2$  dagen. Na de herhaalde dosistoediening in de aanbevolen dosis bleek de klaring van siltuximab niet te variëren in de tijd en de systemische accumulatie was matig (accumulatie-index van 1,7). Consistent met de halfwaardetijd na de eerste dosis bereikten de serumconcentraties de *steady-state*-niveaus bij de zesde infusie (intervallen iedere drie weken), met gemiddelde ( $\pm$  SD) piek- en dalconcentraties van respectievelijk  $332 \pm 139$  en  $84 \pm 66$  mcg/ml.

### Immunogeniciteit

Net als met alle therapeutisch gebruikte eiwitten, bestaat de mogelijkheid dat er antilichamen tegen het geneesmiddel worden geïnduceerd (immunogeniciteit). De immunogeniciteit van siltuximab is geëvalueerd met een *antigen-bridging* enzym-immunoassay (EIA) en met een op elektrochemoluminescentie (ECL) gebaseerde immunoassay (ECLIA).

In klinische studies - waaronder zowel studies met monotherapie als met combinatietherapie - waren in totaal van 432 patiënten monsters beschikbaar om te testen op antilichamen tegen siltuximab, waarbij van 189 patiënten minstens één monster werd getest met de zeer geneesmiddelgevoelige ECLIA-test. De incidentiecijfers van detecteerbare antilichamen tegen siltuximab waren 0,9% (4/432) *overall* en 2,1% (4/189) bij patiënten van wie ten minste één monster was getest in de zeer geneesmiddelgevoelige ECLIA-test. Verdere immunogeniciteitsanalyses werden uitgevoerd voor alle positieve monsters afkomstig van de 4 patiënten met detecteerbare antilichamen tegen siltuximab. Geen van deze patiënten had neutraliserende antilichamen. Bij de patiënten die antilichamen tegen siltuximab ontwikkelden, werd geen bewijs gevonden van veranderde veiligheid of werkzaamheid.

### Bijzondere populaties

PK-analyses van diverse studies samen werden uitgevoerd met behulp van gegevens van 378 patiënten met allerlei aandoeningen, die siltuximab als monotherapie ontvingen in doses variërend van 0,9 tot 15 mg/kg. De effecten van diverse co-varianten op de PK van siltuximab werden in de analyses gemeten.

De klaring van siltuximab nam toe bij toenemend lichaamsgewicht. Er is echter geen aanpassing van de dosis nodig voor het lichaamsgewicht, aangezien de toediening plaats vindt op basis van het lichaamsgewicht (mg/kg). De volgende factoren hadden geen klinisch effect op de klaring van siltuximab: geslacht, leeftijd en etniciteit. Het effect van de status van antilichamen tegen siltuximab is niet onderzocht, aangezien er onvoldoende patiënten waren die positief waren voor antilichamen tegen siltuximab.

### *Ouderen*

De populatie-PK van siltuximab werd geanalyseerd om de effecten na te gaan van demografische kenmerken. De resultaten vertoonden geen significant verschil in de PK van siltuximab bij patiënten ouder dan 65 jaar ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar.

### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van siltuximab. Bij patiënten met een berekende creatinineklaring van 12 ml/min of hoger op *baseline* was er geen betekenisvol effect op de PK van siltuximab. In de dataset werden vier patiënten opgenomen met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 12 tot 30 ml/min).

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van siltuximab. Bij patiënten die op *baseline* een alanine aminotransferase hadden tot 3,7 maal de bovengrens van de normaalwaarden, een albuminegehalte tussen 15 en 58 g/dl en een bilirubinegehalte variërend van 1,7 tot 42,8 mg/dl, was er geen betekenisvol effect op de PK van siltuximab.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van siltuximab zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De toxicologiestudies met herhaalde dosering, uitgevoerd bij jonge cynomolgus-apen in doseringen van 9,2 en 46 mg/kg/week (tot 22 maal grotere blootstelling ten opzichte van patiënten die elke 3 weken 11 mg/kg krijgen) met siltuximab toonden geen aanwijzingen voor toxiciteit. Na Keyhole-limpet-hemocyanine (KLH)-immunisatie werden een lichte afname van de T-celafhankelijke antilichaamreactie en een afname in de grootte van de kiemcentra in de milt waargenomen, die werden beschouwd als farmacologische responsen op remming van IL6 en niet van toxicologische betekenis werden geacht.

Siltuximab (9,2 en 46 mg/kg/week) veroorzaakte geen toxiciteit aan de reproductieve organen bij cynomolgus-apen. Bij muizen die subcutaan een anti-muis-IL-6 monoklonaal antilichaam toegediend kregen, werden geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke dieren.

Tijdens een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling waar siltuximab intraveneus werd toegediend aan zwangere cynomolgus-apen (van dag 20 t/m 118 van de zwangerschap) in doseringen van 9,2 en 46 mg/kg/week werd geen toxiciteit bij moederdieren of bij foetussen waargenomen. Siltuximab passeerde de placenta tijdens de zwangerschap waarbij op dag 140 van de zwangerschap (GD140) (ongeveer 25 dagen voor de natuurlijke geboorte) de concentraties van siltuximab in het serum van de foetussen vergelijkbaar waren met die bij de moederdieren. Histopathologisch onderzoek van lymfoïde weefsels van foetussen op GD140 toonde geen morfologische afwijkingen in de ontwikkeling van het immuunsysteem.

Carcinogeniteitsstudies bij knaagdieren zijn met siltuximab niet uitgevoerd. Bewijzen uit studies uitgevoerd met siltuximab en andere IL-6-remmers suggereren dat het carcinogene vermogen van siltuximab laag is. Er zijn echter ook aanwijzingen die suggereren dat remming van IL-6 de immuunrespons en de immunologische bewaking kan onderdrukken en de afweer tegen bestaande tumoren kan verminderen. Daarom kan een verhoogde gevoeligheid voor specifieke tumoren niet volledig worden uitgesloten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Histidine

Histidinehydrochloridemonohydraat

Polysorbaat 80  
Sucrose

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacon

3 jaar

### Na reconstitutie en verdunning

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (zie rubriek 6.6).

Uit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunning het risico op microbiologische contaminatie uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn bewaartijden en omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Glazen type 1-injectieflacon van 8 ml met een elastomeer-sluiting en een aluminium verzegeling met een dop die 100 mg siltuximab bevat. Verpakking met 1 injectieflacon.

### SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Glazen type 1-injectieflacon van 30 ml met een elastomeer-sluiting en een aluminium verzegeling met een dop die 400 mg siltuximab bevat. Verpakking met 1 injectieflacon.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is enkel voor eenmalig gebruik.

- Werk aseptisch.
- Bereken de dosis, het totale volume van de benodigde gereconstitueerde SYLVANT-oplossing en het aantal benodigde injectieflacons. Voor de bereiding wordt een 21-gauge 1½ inch (38 mm)-naald aanbevolen. Infuuszakken (250 ml) moeten dextrose 5% bevatten en moeten gemaakt zijn van polyvinylchloride (PVC), of van polyolefine (PO), of polypropyleen (PP), of polyethyleen (PE). Als alternatief kunnen PE-flessen worden gebruikt.
- Laat de injectieflacon(s) met SYLVANT in ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). SYLVANT moet tijdens de hele bereiding op kamertemperatuur blijven.

Iedere 100 mg injectieflacon moet worden gereconstitueerd met 5,2 ml water voor injecties voor eenmalig gebruik om een oplossing te verkrijgen met 20 mg/ml.

Iedere 400 mg injectieflacon moet worden gereconstitueerd met 20 ml water voor injecties voor eenmalig gebruik om een oplossing te verkrijgen met 20 mg/ml.

- Draai de injectieflacons met de reconstitutievloeistof voorzichtig om het poeder te helpen oplossen (NIET HEVIG SCHUDDEN, HEVIG ROEREN OF DE VORTEX GEBRUIKEN). Haal de inhoud niet uit de injectieflacon zo lang niet al het poeder volledig is opgelost. Het poeder moet in minder dan 60 minuten oplossen. Inspecteer de injectieflacons op deeltjes en verkleuring voordat de dosis wordt bereid. Gebruik de oplossing niet als er zichtbaar sprake is van ondoorzichtige of vreemde deeltjes en/of verkleuring van de oplossing.
- Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosisoplossing tot 250 ml met steriele dextrose 5%, door een volume gelijk aan het volume van de gereconstitueerde SYLVANT uit de dextrose 5% in een zak van 250 ml te halen. Voeg het totale volume van de gereconstitueerde SYLVANT-oplossing langzaam toe aan de infuuszak van 250 ml. Schud zachtjes.
- De gereconstitueerde oplossing mag niet langer dan 2 uur bewaard worden voordat het wordt toegevoegd aan de infuuszak. Het infuus dient binnen 6 uur na de toevoeging van de gereconstitueerde oplossing aan de infuuszak te zijn voltooid. Dien de verdunde oplossing in een periode van 1 uur toe, met gebruik van toedieningssets met een bekleding van PVC, of polyurethaan (PU), of PE, met een 0,2-micron *in-line* polyethersulfon (PES)-filter. SYLVANT bevat geen conserveringsmiddelen; bewaar daarom ongebruikte hoeveelheden van de infuusoplossing niet om deze alsnog te gebruiken.
- Er zijn geen fysisch-biochemische compatibiliteitsstudies uitgevoerd om de gelijktijdige toediening te onderzoeken van SYLVANT met andere geneesmiddelen. Geef het infuus met SYLVANT niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
EU/1/14/928/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 mei 2014  
Datum van laatste verlenging: 2 april 2019

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

Janssen Biotech Inc.  
200 Great Valley Parkway  
Malvern  
Pennsylvania  
19355  
Verenigde Staten

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Ierland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Een register moet worden bijgehouden om informatie over patiënten met de ziekte van Castleman te verzamelen, die kandidaat zijn om Sylvant te krijgen of reeds behandeling met Sylvant krijgen. Het register moet blijven doorgaan voor ofwel 100 patiënten, ofwel 5 jaar, welke het langst is. De vergunninghouder dient iedere 12 maanden getabelleerde data aan te leveren aan de CHMP, in lijn met de cyclus voor periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's), met inbegrip van data voor enkel die patiënten die kandidaat zijn voor behandeling met siltuximab.	Protocol: 31/12/2014  Eerste getabelleerde update: 30/11/2015 (gealigneerd met de verwachte PSUR cyclus)

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
siltuximab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 100 mg siltuximab. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.  
Elke injectieflacon bevat 400 mg siltuximab. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneuze infusie na reconstitutie en verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nederland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat  
SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat  
siltuximab  
i.v.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **SYLVANT 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie siltuximab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is SYLVANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is SYLVANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is SYLVANT?**

SYLVANT is een geneesmiddel dat de werkzame stof siltuximab bevat.

Siltuximab is een monoklonaal antilichaam (een gespecialiseerd type eiwit) dat selectief bindt aan een antigen (een doeleiwit) in het lichaam dat interleukine-6 (IL-6) genoemd wordt.

##### **Waarvoor wordt SYLVANT gebruikt?**

SYLVANT wordt gebruikt om de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman (MCD) te behandelen bij volwassen patiënten die niet besmet zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of het humaan herpesvirus-8 (HHV-8).

De multicentrische vorm van de ziekte van Castleman veroorzaakt ontwikkeling van goedaardige tumoren (niet-kanker gezwellen) in de lymfeklieren in uw lichaam. Symptomen van deze ziekte zijn onder andere zich vermoeid voelen, 's nachts transpireren, tintelingen voelen en uw eetlust verliezen.

##### **Hoe werkt SYLVANT?**

Patiënten met MCD maken teveel IL-6 aan en het wordt gedacht dat dit bijdraagt aan de abnormale groei van bepaalde cellen in de lymfeknopen. Door aan IL-6 te binden, blokkeert siltuximab zijn activiteit en stopt de abnormale celgroei. Dit helpt om de omvang van de aangetaste lymfeknopen te verkleinen, waardoor de symptomen van de ziekte verminderen en dit zou u moeten helpen uw normale dagelijkse werkzaamheden uit te voeren.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent ernstig allergisch voor siltuximab of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u momenteel een infectie heeft – dit is omdat SYLVANT uw vermogen om infecties te voelen of te bestrijden kan verminderen, en infecties erger kunnen worden;
- u moet worden ingeënt of als het kan zijn dat u binnenkort moet worden ingeënt – dit is omdat sommige inenting niet samen met SYLVANT gegeven mogen worden;
- u een hoog gehalte van vet in uw bloed heeft (hypertriglyceridemie) – dit is omdat SYLVANT deze gehalten kan verhogen. Uw arts kan u geneesmiddelen voorschrijven om dit te corrigeren;
- u een aandoening heeft zoals een maagzweer of diverticulitis die het risico op het krijgen van een scheurtje in uw maag of darm (maag-darmp perforatie) kan vergroten. Tekenen van zo'n scheurtje dat zich ontwikkelt, zijn onder andere: verergerende maagpijn, misselijkheid (neiging tot braken), veranderingen in de ontlasting en koorts – als u een van deze tekenen krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts;
- u een leverziekte heeft of veranderingen die zichtbaar worden bij bloedtests van de lever. Uw arts zal u en uw leverfunctie controleren.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u dat niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt

### **Allergische reacties**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na het infuus een ernstige allergische reactie ondervindt. Tekenen die hierop kunnen wijzen, zijn onder andere: moeilijk ademen, een beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstig gevoel van duizeligheid of lichteid in het hoofd, gezwollen lippen of huiduitslag.

### **Infecties**

Het kan zijn dat u makkelijker infecties krijgt als u wordt behandeld met SYLVANT.

Deze infecties kunnen ernstig zijn, bijvoorbeeld longontsteking of bloedvergiftiging (ook wel 'sepsis' genoemd).

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als een teken krijgt van een infectie tijdens uw behandeling met SYLVANT. Zulke tekenen zijn bijvoorbeeld: hoesten, griepachtige verschijnselen, zich niet lekker voelen, een rode of warme huid, koorts. Uw arts kan uw behandeling met SYLVANT dan onmiddellijk stoppen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het is niet bekend of SYLVANT veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep, daarom mag SYLVANT niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar gegeven worden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast SYLVANT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- theofylline, gebruikt voor de behandeling van astma
- warfarine, een bloedverdunner
- ciclosporine, gebruikt tijdens en na orgaantransplantaties
- anticonceptiepillen, gebruikt om te voorkomen dat u zwanger raakt.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u dat niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- SYLVANT wordt ontraden tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of SYLVANT schadelijke effecten heeft op de baby of op een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft.
- U mag niet zwanger raken tijdens uw behandeling met SYLVANT en gedurende 3 maanden nadat uw behandeling is geëindigd. U moet gedurende deze tijd een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken.
- In sommige gevallen, als u zwanger bent en behandeling voor MCD nodig heeft, kan uw arts adviseren dat de voordelen van het gebruiken van SYLVANT voor uw gezondheid groter zijn dan de mogelijke risico's voor uw ongeboren baby, zoals een verhoogd risico op infectie en het gebruik van bepaalde vaccins bij baby's waarvan de moeders SYLVANT gebruikten terwijl ze zwanger waren.
- Het is niet bekend of SYLVANT in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts moeten samen besluiten of u SYLVANT blijft krijgen óf dat u borstvoeding geeft en stopt met SYLVANT.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet waarschijnlijk dat SYLVANT effect heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen gereedschappen of machines te gebruiken.

### **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

SYLVANT wordt alleen toegediend door uw arts of verpleegkundige, in een ziekenhuis.

- De aanbevolen dosis is 11 milligram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per 3 weken gegeven.
- U zult SYLVANT krijgen als een 'intraveneus infuus' (een infuus in een ader, gewoonlijk in uw arm).
- Het wordt langzaam toegediend over een periode van 1 uur.
- Tijdens het infuus met SYLVANT zult u in de gaten worden gehouden om te zien of u geen bijwerkingen krijgt.
- U blijft behandeling krijgen totdat u en uw arts het erover eens zijn dat u niet langer baat heeft bij de behandeling.

### **Heeft u meer van dit middel gekregen dan zou mogen?**

Aangezien dit geneesmiddel aan u wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige is het onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u denkt dat u te veel SYLVANT heeft gekregen, zeg dat dan onmiddellijk tegen uw arts of verpleegkundige. Het is niet bekend wat de mogelijke bijwerkingen zijn wanneer te veel SYLVANT wordt gegeven.

### **Als u stopt met de behandeling met SYLVANT**

U moet niet met het gebruik van SYLVANT stoppen zonder dat u dit eerst met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Met dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende bijwerkingen opmerkt. Het kan nodig zijn dat hij of zij uw behandeling stopzet:**

**Vaak** (dit kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- ernstige allergische reactie – tekenen hiervan kunnen zijn: moeilijke ademhaling, een beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstig gevoel van duizeligheid of lichtheid in het hoofd, gezwollen lippen of huiduitslag.

**Andere bijwerkingen zijn:**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen merkt:

**Zeer vaak** (dit kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- een verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- een verlaging van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- jeuk
- huiduitslag, jeukende huiduitslag (eczeem)
- hoge vetgehalten in uw bloed (hypertriglyceridemie)
- hoog gehalte ‘urinezuur’ in het bloed, wat jicht kan veroorzaken
- afwijkende uitslag van een nieronderzoek
- gezwollen armen, benen, hals of gezicht
- hoge bloeddruk
- luchtweginfecties – zoals van de neus, de bijholtes of de keel
- urineweginfectie
- gewone verkoudheid
- keelpijn
- maagpijn of een vervelend gevoel in de maag, verstopping, diarree, zuurbranden, zweren in de mond, misselijkheid, braken
- zich duizelig voelen
- hoofdpijn
- gewrichtspijn, pijn in arm of been
- gewichtstoename

**Vaak** (dit kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen):

- hoog cholesterolgehalte in het bloed

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik het product niet als u ondoorzichtige of vreemde deeltjes ziet en/of als de oplossing verkleurd lijkt na het klaarmaken.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is siltuximab. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 100 mg siltuximab. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en sucrose.

### Hoe ziet SYLVANT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- SYLVANT wordt geleverd in een glazen injectieflacon met wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).
- SYLVANT is beschikbaar in verpakkingen die 1 injectieflacon bevatten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nederland

### Fabrikant

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

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dit geneesmiddel is enkel voor eenmalig gebruik.

1. Werk aseptisch.
2. Bereken de dosis, het totale volume van de benodigde gereconstitueerde SYLVANT-oplossing en het aantal benodigde injectieflacons. Voor de bereiding wordt een 21-gauge 1½ inch (38 mm)-naald aanbevolen. Infuuszakken (250 ml) moeten dextrose 5% bevatten en moeten gemaakt zijn van polyvinylchloride (PVC), of van polyolefine (PO), of polypropyleen (PP), of polyethyleen (PE). Als alternatief kunnen PE-flessen worden gebruikt.
3. Laat de injectieflacon(s) met SYLVANT in ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). SYLVANT moet tijdens de hele bereiding op kamertemperatuur blijven.

- Iedere injectieflacon moet worden gereconstitueerd met 5,2 ml water voor injecties voor eenmalig gebruik om een oplossing te verkrijgen met 20 mg/ml.
4. Draai de injectieflacons met de reconstitutievloeistof voorzichtig om het poeder te helpen oplossen (NIET HEVIG SCHUDDEN, HEVIG ROEREN OF DE VORTEX GEBRUIKEN). Haal niets uit de injectieflacons zo lang niet al het poeder volledig is opgelost. Het poeder moet in minder dan 60 minuten oplossen. Inspecteer de injectieflacons op deeltjes en verkleuring voordat de dosis wordt bereid. Gebruik de oplossing niet als er zichtbaar sprake is van ondoorzichtige of vreemde deeltjes en/of verkleuring van de vloeistof.
  5. Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosisoplossing tot 250 ml met steriele dextrose 5%, door een volume gelijk aan het volume van de gereconstitueerde SYLVANT uit de dextrose 5% in een zak van 250 ml te halen. Voeg het totale volume van de gereconstitueerde SYLVANT-oplossing langzaam toe aan de infuuszak van 250 ml. Laat het mengen door de zak zachtjes te bewegen.
  6. De gereconstitueerde oplossing mag niet langer dan 2 uur bewaard worden voordat het wordt toegevoegd aan de infuuszak. Het infuus dient binnen 6 uur na de toevoeging van de gereconstitueerde oplossing aan de infuuszak te zijn voltooid. Dien de verdunde oplossing in een periode van 1 uur toe, met gebruik van toedieningssets met een bekleding van PVC of polyurethaan (PU), of PE, met een 0,2-micron inline polyethersulfon (PES)-filter. SYLVANT bevat geen conserveringsmiddelen; bewaar daarom ongebruikte hoeveelheden van de infuusoplossing niet om deze alsnog te gebruiken.
  7. Er zijn geen fysisch-biochemische compatibiliteitsstudies uitgevoerd om de gelijktijdige toediening te onderzoeken van SYLVANT met andere geneesmiddelen. Geef het infuus met SYLVANT niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen.
  8. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **SYLVANT 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie siltuximab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is SYLVANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is SYLVANT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is SYLVANT?**

SYLVANT is een geneesmiddel dat de werkzame stof siltuximab bevat.

Siltuximab is een monoklonaal antilichaam (een gespecialiseerd type eiwit) dat selectief bindt aan een antigen (een doeleiwit) in het lichaam dat interleukine-6 (IL-6) genoemd wordt.

##### **Waarvoor wordt SYLVANT gebruikt?**

SYLVANT wordt gebruikt om de multicentrische vorm van de ziekte van Castleman (MCD) te behandelen bij volwassen patiënten die niet besmet zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of het humaan herpesvirus-8 (HHV-8).

De multicentrische vorm van de ziekte van Castleman veroorzaakt ontwikkeling van goedaardige tumoren (niet-kanker gezwellen) in de lymfeklieren in uw lichaam. Symptomen van deze ziekte zijn onder andere zich vermoeid voelen, 's nachts transpireren, tintelingen voelen en uw eetlust verliezen.

##### **Hoe werkt SYLVANT?**

Patiënten met MCD maken teveel IL-6 aan en het wordt gedacht dat dit bijdraagt aan de abnormale groei van bepaalde cellen in de lymfeknopen. Door aan IL-6 te binden, blokkeert siltuximab zijn activiteit en stopt de abnormale celgroei. Dit helpt om de omvang van de aangetaste lymfeknopen te verkleinen, waardoor de symptomen van de ziekte verminderen en dit zou u moeten helpen uw normale dagelijkse werkzaamheden uit te voeren.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent ernstig allergisch voor siltuximab of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt als:

- u momenteel een infectie heeft – dit is omdat SYLVANT uw vermogen om infecties te voelen of te bestrijden kan verminderen, en infecties erger kunnen worden;
- u moet worden ingeënt of als het kan zijn dat u binnenkort moet worden ingeënt – dit is omdat sommige inenting niet samen met SYLVANT gegeven mogen worden;
- u een hoog gehalte van vet in uw bloed heeft (hypertriglyceridemie) – dit is omdat SYLVANT deze gehalten kan verhogen. Uw arts kan u geneesmiddelen voorschrijven om dit te corrigeren;
- u een aandoening heeft zoals een maagzweer of diverticulitis die het risico op het krijgen van een scheurtje in uw maag of darm (maag-darmp perforatie) kan vergroten. Tekenen van zo'n scheurtje dat zich ontwikkelt, zijn onder andere: verergerende maagpijn, misselijkheid (neiging tot braken), veranderingen in de ontlasting en koorts – als u een van deze tekenen krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts;
- u een leverziekte heeft of veranderingen die zichtbaar worden bij bloedtests van de lever. Uw arts zal u en uw leverfunctie controleren.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u dat niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt.

### **Allergische reacties**

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens of na het infuus een ernstige allergische reactie ondervindt. Tekenen die hierop kunnen wijzen, zijn onder andere: moeilijk ademen, een beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstig gevoel van duizeligheid of lichtheid in het hoofd, gezwollen lippen of huiduitslag.

### **Infecties**

Het kan zijn dat u makkelijker infecties krijgt als u wordt behandeld met SYLVANT.

Deze infecties kunnen ernstig zijn, bijvoorbeeld longontsteking of bloedvergiftiging (ook wel 'sepsis' genoemd).

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als een teken krijgt van een infectie tijdens uw behandeling met SYLVANT. Zulke tekenen zijn bijvoorbeeld: hoesten, griepachtige verschijnselen, zich niet lekker voelen, een rode of warme huid, koorts. Uw arts kan uw behandeling met SYLVANT dan onmiddellijk stoppen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het is niet bekend of SYLVANT veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep, daarom mag SYLVANT niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar gegeven worden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast SYLVANT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Vertel het uw arts of apotheker in het bijzonder als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- theofylline, gebruikt voor de behandeling van astma
- warfarine, een bloedverdunner
- ciclosporine, gebruikt tijdens en na orgaantransplantaties
- anticonceptiepillen, gebruikt om te voorkomen dat u zwanger raakt.

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u dat niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- SYLVANT wordt ontraden tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of SYLVANT schadelijke effecten heeft op de baby of op een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft.
- U mag niet zwanger raken tijdens uw behandeling met SYLVANT en gedurende 3 maanden nadat uw behandeling is geëindigd. U moet gedurende deze tijd een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken.
- In sommige gevallen, als u zwanger bent en behandeling voor MCD nodig heeft, kan uw arts adviseren dat de voordelen van het gebruiken van SYLVANT voor uw gezondheid groter zijn dan de mogelijke risico's voor uw ongeboren baby, zoals een verhoogd risico op infectie en het gebruik van bepaalde vaccins bij baby's waarvan de moeders SYLVANT gebruikten terwijl ze zwanger waren.
- Het is niet bekend of SYLVANT in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts moeten samen besluiten of u SYLVANT blijft krijgen óf dat u borstvoeding geeft en stopt met SYLVANT.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet waarschijnlijk dat SYLVANT effect heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen gereedschappen of machines te gebruiken.

### **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

SYLVANT wordt alleen toegediend door uw arts of verpleegkundige, in een ziekenhuis.

- De aanbevolen dosis is 11 milligram per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per 3 weken gegeven.
- U zult SYLVANT krijgen als een 'intraveneus infuus' (een infuus in een ader, gewoonlijk in uw arm).
- Het wordt langzaam toegediend over een periode van 1 uur.
- Tijdens het infuus met SYLVANT zult u in de gaten worden gehouden om te zien of u geen bijwerkingen krijgt.
- U blijft behandeling krijgen totdat u en uw arts het erover eens zijn dat u niet langer baat heeft bij de behandeling.

### **Heeft u meer van dit middel gekregen dan zou mogen?**

Aangezien dit geneesmiddel aan u wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige is het onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt. Als u denkt dat u te veel SYLVANT heeft gekregen, zeg dat dan onmiddellijk tegen uw arts of verpleegkundige. Het is niet bekend wat de mogelijke bijwerkingen zijn wanneer te veel SYLVANT wordt gegeven.

### **Als u stopt met de behandeling met SYLVANT**

U moet niet met het gebruik van SYLVANT stoppen zonder dat u dit eerst met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Met dit geneesmiddel kunnen de volgende bijwerkingen optreden.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende bijwerkingen opmerkt. Het kan nodig zijn dat hij of zij uw behandeling stopzet:**

**Vaak** (dit kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen):

- ernstige allergische reactie – tekenen hiervan kunnen zijn: moeilijke ademhaling, een beklemd gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstig gevoel van duizeligheid of lichtheid in het hoofd, gezwollen lippen of huiduitslag.

**Andere bijwerkingen zijn:**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen merkt:

**Zeer vaak** (dit kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen):

- een verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- een verlaging van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- jeuk
- huiduitslag, jeukende huiduitslag (eczeem)
- hoge vetgehalten in uw bloed (hypertriglyceridemie)
- hoog gehalte ‘urinezuur’ in het bloed, wat jicht kan veroorzaken
- afwijkende uitslag van een nieronderzoek
- gezwollen armen, benen, hals of gezicht
- hoge bloeddruk
- luchtweginfecties – zoals van de neus, de bijholtes of de keel
- urineweginfectie
- gewone verkoudheid
- keelpijn
- maagpijn of een vervelend gevoel in de maag, verstopping, diarree, zuurbranden, zweren in de mond, misselijkheid, braken
- zich duizelig voelen
- hoofdpijn
- gewrichtspijn, pijn in arm of been
- gewichtstoename

**Vaak** (dit kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 personen):

- hoog cholesterolgehalte in het bloed

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik het product niet als u ondoorzichtige of vreemde deeltjes ziet en/of als de oplossing verkleurd lijkt na het klaarmaken.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is siltuximab. Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 400 mg siltuximab. Na reconstitutie bevat de oplossing 20 mg siltuximab per ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80 en sucrose.

### Hoe ziet SYLVANT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- SYLVANT wordt geleverd in een glazen injectieflacon met wit poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).
- SYLVANT is beschikbaar in verpakkingen die 1 injectieflacon bevatten.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Nederland

### Fabrikant

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

### Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

### Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dit geneesmiddel is enkel voor eenmalig gebruik.

1. Werk aseptisch.
2. Bereken de dosis, het totale volume van de benodigde gereconstitueerde SYLVANT-oplossing en het aantal benodigde injectieflacons. Voor de bereiding wordt een 21-gauge 1½ inch (38 mm)-naald aanbevolen. Infuuszakken (250 ml) moeten dextrose 5% bevatten en moeten gemaakt zijn van polyvinylchloride (PVC), of van polyolefine (PO), of polypropyleen (PP), of polyethyleen (PE). Als alternatief kunnen PE-flessen worden gebruikt.
3. Laat de injectieflacon(s) met SYLVANT in ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen (15°C tot 25°C). SYLVANT moet tijdens de hele bereiding op kamertemperatuur blijven.

- Iedere injectieflacon moet worden gereconstitueerd met 20 ml water voor injecties voor eenmalig gebruik om een oplossing te verkrijgen met 20 mg/ml.
4. Draai de injectieflacons met de reconstitutievlloeistof voorzichtig om het poeder te helpen oplossen (NIET HEVIG SCHUDDEN, HEVIG ROEREN OF DE VORTEX GEBRUIKEN). Haal niets uit de injectieflacons zo lang niet al het poeder volledig is opgelost. Het poeder moet in minder dan 60 minuten oplossen. Inspecteer de injectieflacons op deeltjes en verkleuring voordat de dosis wordt bereid. Gebruik de oplossing niet als er zichtbaar sprake is van ondoorzichtige of vreemde deeltjes en/of verkleuring van de vloeistof.
  5. Verdun het totale volume van de gereconstitueerde dosisoplossing tot 250 ml met steriele dextrose 5%, door een volume gelijk aan het volume van de gereconstitueerde SYLVANT uit de dextrose 5% in een zak van 250 ml te halen. Voeg het totale volume van de gereconstitueerde SYLVANT-oplossing langzaam toe aan de infuuszak van 250 ml. Laat het mengen door de zak zachtjes te bewegen.
  6. De gereconstitueerde oplossing mag niet langer dan 2 uur bewaard worden voordat het wordt toegevoegd aan de infuuszak. Het infuus dient binnen 6 uur na de toevoeging van de gereconstitueerde oplossing aan de infuuszak te zijn voltooid. Dien de verdunde oplossing in een periode van 1 uur toe, met gebruik van toedieningssets met een bekleding van PVC of polyurethaan (PU), of PE, met een 0,2-micron inline polyethersulfon (PES)-filter. SYLVANT bevat geen conserveringsmiddelen; bewaar daarom ongebruikte hoeveelheden van de infuusoplossing niet om deze alsnog te gebruiken.
  7. Er zijn geen fysisch-biochemische compatibiliteitsstudies uitgevoerd om de gelijktijdige toediening te onderzoeken van SYLVANT met andere geneesmiddelen. Geef het infuus met SYLVANT niet gelijktijdig in dezelfde intraveneuze lijn met andere middelen.
  8. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

#### Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.