RECORDATI RARE DISEASES

SYLVANT® 100 mg/400 mg

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SYLVANT® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
SYLVANT® 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SYLVANT 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Siltuximab für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach Rekonstitution enthält die Lösung 20 mg Siltuximab pro ml.

SYLVANT 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Siltuximab für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach Rekonstitution enthält die Lösung 20 mg Siltuximab pro ml.

Siltuximab ist ein chimärer (human-murin) monoklonaler Anti-IL6-G1κ-Antikörper (IgG1κ), hergestellt durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie (Chinese Hamster Ovary).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede 100-mg-Durchstechflasche enthält 0,8 mg Polysorbat 80.
Jede 400-mg-Durchstechflasche enthält 3,2 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver für ein Konzentrat).

Das Produkt ist ein lyophilisiertes weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SYLVANT ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-negativ und HHV-8 (humanes Herpesvirus-8)-negativ sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll von medizinischem Fachpersonal und unter angemessener medizinischer Überwachung gegeben werden.

Dosierung
Die empfohlene Dosierung beträgt 11 mg/kg Körpergewicht (KG) Siltuximab und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde alle 3 Wochen bis zu einem Therapieversagen gegeben.

Therapievoraussetzungen
Hämatologische Parameter sollen während der ersten 12 Monate der Behandlung vor jeder Infusion mit SYLVANT und danach bei jedem dritten Behandlungszyklus bestimmt werden. Falls die in Tabelle 1 dargestellten Therapievoraussetzungen nicht erfüllt sind, soll der behandelnde Arzt vor der Gabe der Infusion eine Verzögerung der Behandlung in Erwägung ziehen. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen.

Siehe Tabelle 1

Im Fall einer schweren Infektion oder einer schweren nicht-hämatologischen Toxizität soll die Behandlung mit SYLVANT unterbrochen werden und kann nach Abklingen mit derselben Dosierung fortgesetzt werden.

Bei Auftreten einer im Zusammenhang mit der Infusion stehenden schweren Infusionsreaktion, anaphylaktischen oder schweren allergischen Reaktionen oder einem Zytokin-Freisetzungssyndrom soll die Behandlung mit SYLVANT abgebrochen werden. Wenn während der ersten 48 Wochen der Behandlung mehr als 2 Dosen aufgrund von behandlungsbezogenen Toxizitäten verzögert gegeben wurden, soll ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
In den klinischen Studien wurden keine bedeutsamen altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik (PK) oder dem Sicherheitsprofil beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung
Es wurden keine formalen Studien zur Pharmakokinetik (PK) von Siltuximab bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siltuximab bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Siltuximab muss als intravenöse Infusion gegeben werden.
Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 1: Therapievoraussetzungen

Gemessener Parameter	Voraussetzung für eine Erstbehandlung mit SYLVANT	Voraussetzungen für eine Wiederholungsbehandlung
Absolute Neutrophilenzahl	≥ 1,0 × 10^9/l	≥ 1,0 × 10^9/l
Thrombozytenzahl	≥ 75 × 10^9/l	≥ 50 × 10^9/l
Hämoglobin[a]	< 170 g/l (10,6 mmol/l)	< 170 g/l (10,6 mmol/l)

[a] SYLVANT kann den Hämoglobinwert bei MCD-Patienten erhöhen

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollen Handelsname und Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts deutlich protokolliert werden.

Bestehende und auftretende aktive schwerwiegende Infektionen
Vor einer Behandlung mit SYLVANT sollen Infektionen, auch lokale Infektionen, behandelt werden. Während der klinischen Studien kam es zu schwerwiegenden Infektionen, einschließlich Pneumonie und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglobulinämie wurde in klinischen Studien bei 4 bis 11,3 % der Patienten beobachtet.
Ein Abfall der Gesamt-IgG, -IgA oder -IgM Werte unter den Normbereich wurde bei 4 bis 11 % der Patienten in der MCD-Studie (Studie 1) beobachtet.

Bei allen klinischen Studien mit SYLVANT wurden Patienten mit klinisch signifikanten Infektionen ausgeschlossen, einschließlich derer mit positivem Nachweis des Hepatitis B-Oberflächenantigens. Es wurden zwei Fälle mit einer reaktivierten Hepatitis B-Infektion berichtet, als SYLVANT gleichzeitig mit hoch dosiertem Dexamethason und Bortezomib, Melphalan und Prednison bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wurde.

Durch SYLVANT können Anzeichen und Symptome einer akuten Entzündung, einschließlich Fieber und Akute-Phase-Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP), maskiert werden. Behandelnde Ärzte sollen Patienten daher sorgfältig auf Anzeichen für schwerwiegende Infektionen überwachen.

Impfungen
Innerhalb von 4 Wochen vor und während der Behandlung mit SYLVANT sollen keine abgeschwächten Lebendimpfstoffe angewendet werden, da keine klinischen Untersuchungen zur Sicherheit vorliegen.

Lipidwerte
Bei mit SYLVANT behandelten Patienten wurden erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte (Lipidparameter) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen gemäß den derzeit gültigen Leitlinien zur Behandlung einer Hyperlipidämie behandelt werden.

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit
Leichte bis mäßige Infusionsreaktionen, die während einer intravenösen Infusion mit SYLVANT auftreten, können durch eine Verlängerung der Infusionsdauer oder ein Unterbrechen der Infusion verbessert werden. Nach einem Abklingen der Reaktion kann die Wiederaufnahme der Infusion mit einer

geringeren Infusionsgeschwindigkeit und eine medikamentöse Behandlung mit einem Antihistaminikum, Paracetamol oder Corticosteroiden in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die eine Infusion auch nach diesen Maßnahmen nicht vertragen, soll die Behandlung mit SYLVANT abgebrochen werden. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktische Reaktionen) während oder nach der Infusion soll die Behandlung abgebrochen werden. Die Behandlung von schweren Infusionsreaktionen richtet sich nach den Anzeichen und Symptomen der Reaktion. Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion sollen medizinisches Fachpersonal und entsprechende Arzneimittel verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.8).

Malignitäten
Immunmodulierende Arzneimittel können das Risiko für Malignitäten erhöhen. Basierend auf den eingeschränkten Erfahrungen mit Siltuximab, deuten die gegenwärtigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignitäten hin.

Gastrointestinale Perforation
Gastrointestinale (GI) Perforation wurde in klinischen Studien mit Siltuximab, allerdings nicht in Studien zur MCD, berichtet. Siltuximab soll mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Risiko für eine GI-Perforation haben könnten. Patienten, die Symptome zeigen, welche mit einer GI-Perforation assoziiert werden können oder mit Verdacht auf eine GI-Perforation, sollen umgehend untersucht werden.

Leberfunktionsstörungen
Nach Behandlung mit SYLVANT in klinischen Studien wurde über eine transiente oder intermittierende leichte bis mäßige Erhöhung der Leber-Transaminasewerte oder anderer Leberfunktionswerte wie Bilirubin berichtet. Mit SYLVANT behandelte Patienten mit bekannter Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit erhöhten Transaminasewerten oder einem erhöhten Bilirubinspiegel sollen überwacht werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 0,8 mg Polysorbat 80 pro 100-mg-Durchstechflasche und 3,2 mg Polysorbat 80 pro 400-mg-Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Aus präklinischen Studien ist bekannt, dass Interleukin-6 (IL-6) die Aktivität von Cytochrom P450 (CYP450) verringert. Die Bindung von Siltuximab an bioaktives IL-6 kann zu einem erhöhten CYP450-Stoffwechsel führen, da sich die enzymatische Aktivität von CYP450 normalisiert. Durch diese Veränderung im CYP450-Stoffwechselweg kann die Behandlung mit Siltuximab bei gleichzeitiger Gabe von CYP450-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite möglicherweise die therapeutische Wirksamkeit und Toxizität dieser Arzneimittel beeinflussen. Es wird daher empfohlen, bei Beginn oder bei Absetzen einer Behandlung mit Siltuximab bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die CYP450-Substrate mit geringer therapeutischer Breite sind, deren Wirkung (z. B. Warfarin) oder die Konzentration des Arzneimittels (z. B. Ciclosporin oder Theophyllin) zu kontrollieren. Bei Bedarf soll die Dosis von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln entsprechend angepasst werden. Die Wirkung von Siltuximab auf die CYP450-Enzymaktivität kann nach dem Ende der Behandlung noch über mehrere Wochen fortbestehen. Vorsicht ist auch geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Siltuximab mit Arzneimitteln, die CYP3A4-Substrate sind und bei denen eine verminderte Wirksamkeit unerwünscht ist (z. B. orale Kontrazeptiva).

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft
Bisher gibt es keine Erfahrungen mit der Anwendung von Siltuximab bei Schwangeren. Bei tierexperimentellen Studien mit Siltuximab zeigten sich keine nachteiligen Auswirkungen auf Schwangerschaft oder embryofetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Siltuximab wird während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Siltuximab soll während einer Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko deutlich überwiegt.

Untersuchungen an Affen haben ergeben, dass Siltuximab, wie auch andere Immunglobulin-G-Antikörper, die Plazentaschranke passiert. Daher haben Neugeborene von Frauen, die mit Siltuximab behandelt wurden, möglichweise ein erhöhtes Infektionsrisiko. Somit ist bei der Anwendung von Lebendimpfstoffen bei diesen Säuglingen Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Siltuximab in die Muttermilch übergeht.
Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Siltuximab verzichtet werden soll/die Behandlung mit Siltuximab zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Wirkung von Siltuximab auf die Fertilität beim Menschen vor. Verfügbare präklinische Daten geben keinen Hinweis auf Auswirkungen einer Behandlung mit Siltuximab auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Siltuximab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur Castleman-Krankheit (CD) bei > 20 % der mit Siltuximab behandelten Patienten auftraten, waren Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege), Juckreiz, Hautausschlag, Arthralgie und Diarrhö. Die schwerwiegendsten mit der Anwendung von Siltuximab in Verbindung stehenden Nebenwirkungen waren anaphylaktische Reaktionen.

Grundlage für das Sicherheitsprofil sind die Daten von denjenigen Patienten (n = 370), die mit einer Siltuximab-Monotherapie behandelt wurden.
Tabelle 2 zeigt die Häufigkeiten der identifizierten Nebenwirkungen bei 87 MCD-Patienten (Studie 1, Studie 2 und Studie 3), die mit der empfohlenen Dosierung von 11 mg/kg KG alle 3 Wochen behandelt wurden (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen bei Patienten mit MCD, die mit Siltuximab in der empfohlenen Dosierung von 11 mg/kg KG alle 3 Wochen behandelt wurden. Innerhalb der Systemorganklasse werden bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100); selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeit
In klinischen Studien kam es bei 5,1 % (schwerwiegende Reaktionen 0,8 %) der Patienten, die mit Siltuximab als Monotherapie behandelt wurden, zu Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen.

Bei der Langzeitbehandlung von MCD-Patienten mit Siltuximab mit der empfohlenen Dosierung von 11 mg/kg KG alle 3 Wochen betrug die Häufigkeit von Infusions- oder Überempfindlichkeitsreaktionen 6,3 % (schwerwiegende Reaktionen 1,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC11.

Wirkmechanismus
Siltuximab ist ein chimärer (human/murin) monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität stabile Komplexe mit der löslichen Form von humanem IL-6 bildet. Siltuximab verhindert die Bindung von humanem IL-6 sowohl an lösliche als auch an membrangebundene humane IL-6-Rezeptoren und verhindert somit die Bildung des hexameren signalgebenden Rezeptorkomplexes mit gp130 an der Zelloberfläche. Interleukin-6 ist ein pleiotrop wirksames entzündungsförderndes Zytokin, das von einer Vielzahl von Zelltypen produziert wird, darunter T-Zellen, B-Zellen, Lymphozyten, Monozyten und Fibroblasten, als auch von entarteten Zellen. IL-6 ist nachweislich an verschiedenen normalen physiologischen Prozessen beteiligt, zum Beispiel fördert es die Sekretion von Immunglobulinen, initiiert die Synthese der hepatischen Akute-Phase-Proteine und stimuliert die Teilung und Differenzierung von hämatopoetischen Vorläuferzellen. Eine Überproduktion von IL-6 bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und Malignitäten wurde mit Anämie und Kachexie in Verbindung gebracht. Weiterhin wurde die Hypothese aufgestellt, dass sie eine zentrale Rolle bei der Proliferation von Plasmazellen und den systemischen Manifestationen bei Patienten mit CD spielt.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei mit Siltuximab behandelten Patienten in klinischen Studien zur MCD[a]

Systemorganklasse Häufigkeit	**Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hypertriglyzeridämie, Hyperurikämie
Häufig	Hypercholesterinämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schwindel, Kopfschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Schmerzen im Oropharynx
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit, Abdominalschmerz, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Mundulzeration
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag, Juckreiz, Ekzem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Nierenfunktionsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Lokale Ödeme
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtszunahme

[a] Alle Patienten mit CD, die mit Siltuximab in der empfohlenen Dosierung von 11 mg/kg KG alle 3 Wochen behandelt wurden [einschließlich Crossover-Patienten, (N = 87)].

Pharmakodynamische Wirkungen
In vitro hemmte Siltuximab dosisabhängig das Wachstum einer IL-6-abhängigen murinen Plasmozytom-Zellline in Reaktion auf humanes IL-6. Bei humanen Hepatom-Zellen in Kultur wurde die von IL-6 stimulierte Produktion des Akute-Phase-Proteins Serum-Amyloid-A dosisabhängig durch Siltuximab gehemmt. In ähnlicher Weise wurde die von IL-6 stimulierte Produktion des Immunglobulin-M-Proteins in kultivierten humanen Burkitt-Lymphom-Zellen dosisabhängig durch Siltuximab gehemmt.

Biomarker
Es ist bekannt, dass IL-6 die Akute-Phasen-Expression des C-reaktiven Proteins (CRP) stimuliert. Der Wirkmechanismus von Siltuximab besteht in einer Neutralisierung der Bioaktivität von IL-6, die sich indirekt als Suppression von CRP messen lässt. Eine Behandlung bei MCD mit Siltuximab führt zu einer raschen und anhaltenden Abnahme der CRP-Serumkonzentrationen. Messungen der IL-6-Konzentration im Serum oder Plasma während der Behandlung sollen nicht zur Bestimmung der Pharmakodynamik herangezogen werden, da die durch Siltuximab neutralisierten Antikörper-IL-6-Komplexe die gängigen immunologischen Methoden zur Quantifizierung von IL-6 beeinträchtigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie 1
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Siltuximab (11 mg/kg KG alle 3 Wochen) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit *„Best Supportive Care“* (bestmögliche Begleitbehandlung) zu bestimmen, wurde eine multinationale, randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie

mit MCD-Patienten durchgeführt. Die Behandlung wurde bis zu einem Therapieversagen (definiert als eine Krankheitsprogression, die sich durch verstärkte Symptome, eine Progression der radiologischen Befunde oder eine Verschlechterung des Performance-Status ausdrückt) oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität durchgeführt. Insgesamt wurden 79 Patienten mit symptomatischer MCD randomisiert und behandelt. Das mediane Alter betrug 47 Jahre (im Bereich von 20 – 74) in dem Siltuximab-Behandlungsarm und 48 Jahre (im Bereich von 27 – 78) im Placebo-Arm. In den Placebo-Arm wurden mehr männliche Patienten aufgenommen (85 % unter Placebo vs. 56 % in der Siltuximab-Gruppe). Der ECOG-Performance-Status (0/1/2) betrug im Siltuximab-Arm 42 %/45 %13 % bzw. im Placebo-Arm 39 %/62 %/0 %. Zu Beginn der Studie hatten 55 % der Patienten im Siltuximab-Arm und 65 % der Patienten im Placebo-Arm bereits zuvor systemische Therapien für MCD erhalten. Im Siltuximab-Arm nahmen 30 % der Patienten und 31 % im Placebo-Arm Corticosteroide ein. Die histologische Typisierung ergab in beiden Behandlungsarmen ein vergleichbares Ergebnis, mit 33 % hyalin-vaskulärem Subtyp, 23 % plasmazellreichem Subtyp und 44 % gemischtem Subtyp.
Der primäre Endpunkt der Studie war ein dauerhaftes Ansprechen der Tumore und Symptome, definiert als ein durch unabhängige Begutachtung festgestelltes Ansprechen der Tumore und ein vollständiges Verschwinden oder eine Stabilisierung der prospektiv dokumentierten MCD-Symptome, über einen Zeitraum von mindestens 18 Wochen ohne ein Therapieversagen.

In Studie 1 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bei der unabhängig erhobenen, dauerhaften Ansprechrate der Tumore und Symptome im Siltuximab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm (34 % vs. 0 %; 95 % CI: 11,1, 54,8; p = 0,0012) beobachtet. Die Gesamtansprechrate der Tumore wurde basierend auf den modifizierten Cheson-Kriterien sowohl durch eine unabhängige Begutachtung als auch eine Untersuchung durch die Prüfärzte ermittelt.

Die wichtigsten Ergebnisse aus Studie 1 zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit MCD wurden prospektiv erhoben. Der Gesamtwert aller Symptome (MCD-Gesamtsymptomatik) ist die Summe der Schweregrade (NCI-CTCAE-Grade) der Anzeichen und Symptome, die im Zusammenhang mit MCD auftreten [allgemeine Symptome im Zusammenhang mit MCD (Müdigkeit, Unwohlsein, Hyperhidrose, nächtliche Schweißausbrüche, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Tumorschmerzen, Atemnot und Juckreiz), Autoimmunphänomene, Wassereinlagerung, Neuropathie und Hauterkrankungen]. Die prozentuale Veränderung der Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit MCD und die MCD-Gesamtsymptomatik bei jedem Behandlungszyklus in Relation zum Studienbeginn wurden berechnet. Ein vollständiges Abklingen der Symptome wurde definiert als eine 100%ige Reduktion der MCD-Gesamtsymptomatik im Vergleich zum Studienbeginn, die bis mindestens 18 Wochen vor einem Therapieversagen anhielt.
Ein Ansprechen der Hämoglobinwerte wurde definiert als eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) bei Woche 13. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied (61,3 % bzw. 0 %; p = 0,0002) des Hämoglobin-Ansprechens im Siltuximab-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm beobachtet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsendpunkte aus Studie 1

Wirksamkeitsendpunkte	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	P-value[a]
Primärer Wirksamkeitsendpunkt			
Dauerhaftes Ansprechen der Tumore und Symptome (unabhängige Begutachtung)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte			
Dauerhaftes Ansprechen der Tumore und Symptome (Begutachtung durch Prüfarzt)	24/53 (45,3 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Bestes Tumoransprechen (unabhängige Begutachtung)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	0,0022
Bestes Tumoransprechen (Untersuchung durch Prüfärzte)	27/53 (50,9 %)	0/26 (0 %)	< 0,0001
Zeit bis zum Therapieversagen	Nicht erreicht	134 Tage	0,0084; HR 0,418
Hämoglobin-Anstieg ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) in Woche 13/auswertbare Population hinsichtlich eines Hämoglobin-Ansprechens	19/31 (61,3 %)	0/11 (0 %)	0,0002
Dauer des Ansprechens von Tumoren und Symptomen (Tage) – unabhängige Begutachtung; Median (Min, Max)	340 (55; 676)[b]	N/A[c]	N/A
Dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome[d]	13/53 (24,5 %)	0/26 (0 %)	0,0037
Dauer des dauerhaften vollständigen Abklingens der Symptome (Tage) Median (Min, Max)	472 (169; 762)[e]	N/A	N/A

* Best supportive care (bestmögliche Begleitbehandlung)
[a] Stratifiziert nach Anwendung von Corticosteroiden bei Randomisierung.
[b] Zur Zeit der Primäranalyse wurden Daten von 19 der 20 Patienten, deren Tumore und Symptome ansprachen, wegen eines noch andauernden Ansprechens zensiert.
[c] N/A = „Nicht anwendbar“, es gab kein Ansprechen im Placebo-Arm, daher konnte keine Zeitdauer bestimmt werden.
[d] Vollständiges Abklingen der Symptome wird definiert als eine 100%ige Reduktion der anfänglich erhobenen MCD-Gesamtsymptomatik, die mindestens 18 Wochen vor einem Therapieversagen anhielt.
[e] Daten von 11 der 13 Patienten mit vollständigem symptomatischem Ansprechen wurden wegen eines noch andauernden Ansprechens zensiert.

Analyse der Untergruppen
Die Analyse sowohl des primären als auch der sekundären Endpunkte in den verschiedenen Untergruppen, darunter Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre); Ethnie (Kaukasier und nicht-Kaukasier); Region (Nordamerika, Europa, Naher Osten und Afrika sowie asiatisch-pazifisch); Behandlung mit Corticosteroiden zum Studienbeginn (ja und nein); vorherige Therapien (ja und nein) und MCD-Histologie (plasmazellreich und gemischte Histologie) zeigte durchgängig eine bessere Wirksamkeit im Siltuximab-Arm, mit Ausnahme der hyalin-vaskulären Untergruppe, in der keiner der Patienten den definierten primären Endpunkt erreichte. Für alle wichtigen sekundären Endpunkte wurde in der hyalin-vaskulären Untergruppe eine durchgängig bessere Wirksamkeit bei den mit Siltuximab behandelten Patienten gezeigt. Ausgewählte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie 1 für die hyalin-vaskuläre Untergruppe sind in Tabelle 4 auf Seite 5 zusammengefasst.

Studie 2
Zusätzlich zu Studie 1 sind Daten zur Wirksamkeit von Patienten mit CD aus einer einarmigen Phase-I-Studie verfügbar (Studie 2). In dieser Studie wurden 37 Patienten mit CD (35 Patienten mit MCD) mit Siltuximab behandelt. Bei 16 Patienten mit MCD, die mit 11 mg/kg KG alle drei Wochen behandelt wurden, lag die Gesamtansprechrate der Tumore, gemäß unabhängiger Begutachtung, bei 43,8 % und die komplette Remission bei 6,3 %. Alle partiellen und kompletten Remissionen hielten für > 18 Wochen an. In dieser Studie waren 16 der 35 MCD-Patienten hyalin-vaskuläre Subtypen; basierend auf unabhängiger Begutachtung zeigten 31 % dieser Patienten ein radiologisches Ansprechen und 88 % ein, wie im Protokoll definiertes, klinisches Ansprechen.

Studie 3
Eine offene, multizentrische, nicht randomisierte Phase-II-Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbe-

handlung mit Siltuximab bei 60 MCD-Patienten, welche zuvor an Studie 1 (41 Patienten) oder Studie 2 (19 Patienten) teilgenommen hatten. Die mediane Dauer der Siltuximab-Behandlung betrug 5,52 Jahre (im Bereich von 0,8 bis 10,8 Jahre); mehr als 50 % der Patienten erhielten die Siltuximab-Behandlung über ≥ 5 Jahre. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren war keiner der 60 Patienten gestorben und bei 58 von 60 Patienten wurde eine anhaltende Krankheitskontrolle gezeigt.

Höchste Gesamtdosis in klinischen Studien
Die höchste Gesamtmenge von Siltuximab, die in den klinischen Studien bisher pro Dosis gegeben wurde, betrug 2.190 mg (11 mg/kg).

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Siltuximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei CD in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der ersten Gabe von Siltuximab (in einer Dosierung von 0,9 bis 15 mg/kg) stiegen sowohl die AUC *(Area under the concentration-time curve)* als auch die maximale Serumkonzentration (C_{max}) proportional zur Dosis an, wobei die Clearance (CL) unabhängig von der Dosis war. Nach einer einzelnen Dosis im empfohlenen Dosierungsschema (11 mg/kg KG alle 3 Wochen) lag die Clearance bei 3,54 ± 0,44 ml/kg/Tag und die Halbwertszeit bei 16,3 ± 4,2 Tage. Nach einer wiederholten Gabe in der empfohlenen Dosierung stellte sich die Siltuximab-Clearance als zeitunabhängig heraus, bei einer mittleren systemischen Akkumulation (der Akkumulations-Index war 1,7). In Übereinstimmung mit der Halbwertszeit nach der ersten Dosierung stabilisierte sich die Serumkonzentration bei der sechsten Infusion (mit Intervallen von 3 Wochen), mit mittleren (± SD) Höchst- und Tiefstwerten von 332 ± 139 bzw. 84 ± 66 µg/ml.

Immunogenität
Wie bei allen therapeutischen Eiweißstoffen besteht ein Risiko der Bildung von Antikörpern, die gegen das Arzneimittel gerichtet sind (Immunogenität). Die Immunogenität von Siltuximab wurde mittels eines Antigen-Bridging-Enzym-Immunoassays (EIA) und eines auf Elektrochemilumineszenz (ECL) basierenden Immunoassays (ECLIA) ermittelt.

In klinischen Studien einschließlich Mono- und Kombinationstherapie waren Proben von insgesamt 432 Patienten zum Test auf Anti-Siltuximab-Antikörper verfügbar, wobei von 189 Patienten mindestens eine Probe mittels eines ECLIA-Assays (hoch arzneimitteltolerant) untersucht wurde. Die Inzidenz detektierbarer Anti-Siltuximab-Antikörper betrug 0,9 % (4/432) insgesamt und 2,1 % (4/189) bei Patienten, von denen mindestens eine Probe mit dem hoch arzneimitteltoleranten ECLIA-Assay getestet wurde. Mit allen positiven Proben der 4 Patienten mit detektierbaren Anti-Siltuximab-Antikörpern wurden weiterführende Immunogenitätsanalysen durchgeführt. Keiner dieser Patienten wies neutralisierende Antikörper auf. Es gab keine Hinweise auf eine veränderte Sicherheit oder Wirksamkeit bei den Patienten mit Anti-Siltuximab-Antikörpern.

Tabelle 4: Ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte für die hyalin-vaskuläre Untergruppe aus Studie 1

Wirksamkeitsendpunkte	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95% CI[a]
Primärer Wirksamkeitsendpunkt			
Dauerhaftes Ansprechen der Tumore und Symptome (unabhängige Begutachtung)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A)[b]
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte			
Dauerhaftes Ansprechen der Tumore und Symptome (Begutachtung durch Prüfarzt)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Bestes Tumoransprechen (unabhängige Begutachtung)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Bestes Tumoransprechen (Untersuchung durch Prüfärzte)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Zeit bis zum Therapieversagen	206 Tage	70 Tage	(0,17; 1,13)[c]
Hämoglobin-Anstieg ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) in Woche 13/auswertbare Population hinsichtlich eines Hämoglobin-Ansprechens	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Dauerhaftes vollständiges Abklingen der Symptome[d]	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Best supportive care (bestmögliche Begleitbehandlung)
[a] 95%iges Konfidenzintervall (Confidence Interval, CI) für den Unterschied in den Proportionen
[b] N/A = „Nicht anwendbar", es gab kein Ansprechen, daher konnte kein CI bestimmt werden
[c] 95%iges Konfidenzintervall für die Hazard Ratio
[d] Vollständiges Abklingen der Symptome wird definiert als eine 100%ige Reduktion der anfänglich erhobenen MCD-Gesamtsymptomatik, die mindestens 18 Wochen vor einem Therapieversagen anhielt

Spezielle Populationen
PK-Analysen wurden anhand der Daten von 378 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen, die Siltuximab als Einzelwirkstoff in einer Dosierung von 0,9 bis 15 mg/kg/KG erhielten, in einer aus mehreren Studien zusammengefassten Population durchgeführt. Die Auswirkung von verschiedenen Variablen auf die PK von Siltuximab wurde in diesen Analysen untersucht.

Die Clearance von Siltuximab stieg mit zunehmendem Körpergewicht; eine Dosisanpassung an das Köpergewicht ist jedoch nicht erforderlich, da die Anwendung nach mg/kg erfolgt. Die folgenden Faktoren hatten keine Auswirkung auf die Clearance von Siltuximab: Geschlecht, Alter und Ethnie. Die Auswirkung des Anti-Siltuximab-Antikörper-Status wurde nicht untersucht, da die Anzahl der Anti-Siltuximab-Antikörper-positiven Patienten nicht ausreichend war.

Ältere Patienten
Die Populations-PK von Siltuximab wurde analysiert, um die Auswirkung von demographischen Besonderheiten zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede in der PK von Siltuximab bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, verglichen mit Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger.

Nierenfunktionsstörungen
Es wurden keine formalen Studien zu den Auswirkungen von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Siltuximab durchgeführt. Bei Patienten mit einer normierten Creatinin-Clearance von 12 ml/min oder höher zu Studienbeginn gab es keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Siltuximab-PK. Es waren vier Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance von 12 bis 30 ml/min) in diesem Datensatz eingeschlossen.

Leberfunktionsstörungen
Es wurden keine formalen Studien zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Siltuximab durchgeführt. Bei Patienten mit Alanin-Transaminasewerten bis zum 3,7-fachen des oberen Grenzwertes zu Studienbeginn, Albuminwerten von 15 bis 58 g/l bei Studienbeginn und Bilirubinwerten von 1,7 bis 42,8 mg/dl bei Studienbeginn gab es keine bedeutsamen Auswirkungen auf die Siltuximab-PK.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Siltuximab bei Kindern oder Jugendlichen wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien zur Mehrfachgabe von Siltuximab durchgeführt mit jungen Makakenaffen in Dosen von 9,2 und 46 mg/kg KG/Woche (bis zu 22-fach höheren Exposition als bei Patienten, die 11 mg/kg KG alle 3 Wochen erhielten) ergaben keine Hinweise auf eine Toxizität. Nach einer Immunisierung mit Schlitzschnecken-Hämocyanin

(KLH) wurde eine geringfügige Verringerung der T-Zell-abhängigen Antikörper-Antwort und eine reduzierte Größe der Keimzentren in der Milz beobachtet, die als ein pharmakologisches Ansprechen auf die IL-6-Inhibierung und als toxikologisch nicht relevant bewertet wurden.

Siltuximab (9,2 und 46 mg/kg KG/Woche) zeigte keine Reproduktionstoxizität bei Makakenaffen. Bei Mäusen, die subkutan monoklonale Anti-Maus-IL-6-Antikörper erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet.

Während einer Studie zur embryonalen und fötalen Entwicklung mit trächtigen Makakenaffen (Trächtigkeitstag 20–118), die Siltuximab intravenös in einer Dosierung von 9,2 und 46 mg/kg KG/Woche erhielten, wurde keine Toxizität von Siltuximab bei Mutter oder Fötus beobachtet. Siltuximab passierte während der Trächtigkeit die Plazenta, wobei die Konzentration von Siltuximab im fötalen Serum am Trächtigkeitstag (GD) 140 mit der im mütterlichen Serum vergleichbar war. Die histopathologische Untersuchung des Lymphgewebes von GD140-Föten zeigte keine morphologischen Auffälligkeiten bei der Entwicklung des Immunsystems.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Siltuximab bei Nagern durchgeführt. Daten aus Studien, die mit Siltuximab und anderen IL-6-Inhibitoren durchgeführt wurden, weisen auf ein geringes Karzinogenitätsrisiko durch Siltuximab hin. Weitere Daten weisen jedoch darauf hin, dass eine Hemmung von IL-6 die Immunantwort und die Immunüberwachung unterdrücken kann sowie die Abwehr gegen bestätigte Tumore senkt. Daher kann eine erhöhte Anfälligkeit für bestimmte Tumore nicht völlig ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
4 Jahre

Nach Rekonstitution und Verdünnung
Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur gezeigt (siehe Abschnitt 6.6).

Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt umgehend angewendet werden, es sei denn, die Methode zur Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn nicht umgehend angewendet, liegen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Öffnung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

SYLVANT 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
8 ml Durchstechflasche aus Typ I Glas, die 100 mg Siltuximab enthält, versiegelt mit einem Gummistopfen und einem Aluminiumverschluss mit Schnappdeckel. Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

SYLVANT 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
30 ml Durchstechflasche aus Typ I Glas, die 400 mg Siltuximab enthält, versiegelt mit einem Gummistopfen und einem Aluminiumverschluss mit Schnappdeckel. Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

- Arbeiten Sie unter aseptischen Bedingungen.
- Berechnen Sie zunächst die Dosis, das Gesamtvolumen des erforderlichen SYLVANT-Lösungskonzentrats (rekonstituierte Lösung) und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen. Für die Herstellung des Lösungskonzentrats wird eine 21-Gauge-Kanüle ausreichender Länge (ca. 38 mm) empfohlen. Die Infusionsbeutel (250 ml) müssen 5 % Glucose enthalten und aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyolefin (PO), Polypropylen (PP) oder Polyethylen (PE) bestehen. Alternativ können PE-Flaschen verwendet werden.
- Nach Entnahme aus dem Kühlschrank soll SYLVANT vor der weiteren Aufbereitung Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) erreichen. Hierfür sollte eine Wartezeit von etwa 30 Minuten einkalkuliert werden. SYLVANT soll für die Dauer der Zubereitung Raumtemperatur haben.

  Der Inhalt jeder 100 mg Durchstechflasche soll mit 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erreichen.

  Der Inhalt jeder 400 mg Durchstechflasche soll mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erreichen.
- Die Durchstechflaschen nun vorsichtig schwenken, um das Pulver aufzulösen (NICHT SCHÜTTELN, VORTEXEN ODER HEFTIG WIRBELN). Entnehmen Sie keine Lösung vor der vollständigen Auflösung des Pulvers. Das Pulver muss in weniger als 60 Minuten aufgelöst sein. Kontrollieren Sie das Lösungskonzentrat vor der nun folgenden Herstellung der Infusionslösung auf Fremdpartikel oder Verfärbungen. Verwenden Sie kein Lösungskonzentrat, das Eintrübungen, Fremdpartikel oder Verfärbungen aufweist.
- Entnehmen Sie aus dem 250 ml-Infusionsbeutel zunächst die Menge an steriler 5%iger Glucoselösung, die der Menge des zu verdünnenden Lösungskonzentrats entspricht. Geben Sie dann die benötigte Menge des rekonstituierten Lösungskonzentrats in den Infusionsbeutel, so dass das Gesamtvolumen der Infusionslösung 250 ml entspricht; das Lösungskonzentrat langsam zur Infusionslösung geben. Vorsichtig schwenken.
- Das Lösungskonzentrat darf nicht länger als 2 Stunden gelagert werden, bevor es der 5%igen Glucoselösung im Infusionsbeutel zugefügt wird. Die für die intravenöse Infusion hergestellte verdünnte Lösung muss innerhalb von 6 Stunden gegeben werden. Die Infusionsdauer beträgt 1 Stunde und soll über Infusionsleitungen aus PVC, Polyurethan (PU) oder PE und 0,2 µm-PES-Inline-Filter (Polyethersulfon) erfolgen. SYLVANT enthält keine Konservierungsstoffe; daher darf nicht verbrauchte Infusionslösung nicht für eine weitere Anwendung aufbewahrt werden
- Es wurden keine physikalisch-biochemischen Studien durchgeführt, um die Kompatibilität bei gleichzeitiger Gabe von SYLVANT mit anderen Arzneimitteln zu bestimmen. Infundieren Sie SYLVANT daher nicht gleichzeitig über denselben Venenzugang mit anderen Arzneimitteln.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

SYLVANT 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
EU/1/14/928/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Mai 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

RECORDATI RARE DISEASES

SYLVANT® 100 mg/400 mg

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt