

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 κ -immunoglobuline (IgG1 κ). 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

Laboratorium-parameter	Vereisten voor de eerste toediening van SYLVANT	Criteria voor herbehandeling
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 ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a 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

Immunomodulatoren 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^a

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

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

^a 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 :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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, monocytten 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-lymfoomcellen 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 ^a
Primaire werkzaamheidseindpunt			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (onafhankelijke beoordeling)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Secundaire werkzaamheidseindpunten			
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) ^b	n.v.t. ^c	n.v.t.
Blijvende complete symptomatische respons ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duur van de blijvende complete symptomatische respons (dagen) mediaan (min, max)	472 (169; 762) ^e	n.v.t.	n.v.t.

* *Best Supportive Care* (beste ondersteunende zorg)

^a Gecorrigeerd voor gebruik van corticosteroiden bij randomisatie

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

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

^d 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

^e 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 ≥ 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 ≥ 65 jaar), op ras (blank en niet-blank), op regio (Noord-Amerika, Europa, Midden-Oosten en Afrika, en Azië + Pacific), op gebruik van corticosteroiden 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 ^a
Primaire werkzaamheidseindpunt			
Blijvende tumor- en symptomatische respons (onafhankelijke beoordeling)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(n.v.t.; n.v.t.) ^b
Secundaire werkzaamheidseindpunten			
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) ^c
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 ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* *Best Supportive Care* (beste ondersteunende zorg)

^a 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in verhoudingen

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

^c 95% betrouwbaarheidsinterval voor de *hazard ratio*

^d 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 ≥ 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 pediatrisch 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 ± 139 en 84 ± 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 pediatriese patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxicologiestudies met herhaalde dosering, uitgevoerd bij jonge cynomolgus-aper 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-aper. 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-aper (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 reconstitutievlloeistof 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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
België

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: DD maand JJJJ

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/04/2019

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