

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička na jednorázové použití obsahuje siltuximabum prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml.

### SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička na jednorázové použití obsahuje siltuximabum prášek pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 400 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml.

Siltuximab je chimérická (lidská/myší) monoklonální protilátka obsahující imunoglobulin G1 $\kappa$  (typu IgG1 $\kappa$ ) produkovaný v buněčné linii z ovariálních buněk křečička čínského (CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Přípravek je lyofilizovaný bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SYLVANT je indikován k léčbě dospělých pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby (MCD), kteří jsou negativní na virus lidské imunodeficiency (HIV) a negativní na lidský herpesvirus-8 (HHV-8).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek má být podáván kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem a pod náležitým lékařským dohledem.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 3 týdny až do selhání léčby.

#### *Léčebná kritéria*

Během prvních 12 měsíců je třeba před každou dávkou přípravku SYLVANT a následně každý třetí dávkovací cyklus provést hematologické laboratorní testy. Před podáním infuze má předepisující lékař

zvážit odložení léčby, pokud nejsou splněna léčebná kritéria uvedená v tabulce 1. Snižování dávky se nedoporučuje.

**Tabulka 1: Léčebná kritéria**

Laboratorní parametr	Požadavky před prvním podáním přípravku SYLVANT	Kritéria pro opětovnou léčbu
Absolutní počet neutrofilů	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Počet krevních destiček	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobin <sup>a</sup>	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

<sup>a</sup> Přípravek SYLVANT může zvyšovat hodnoty hemoglobinu u pacientů s MCD.

Léčbu přípravkem SYLVANT je třeba přerušit, pokud má pacient závažnou infekci nebo jakoukoliv závažnou nehematologickou toxicitu, a lze ji obnovit ve stejné dávce po odeznění infekce nebo nehematologické toxicity.

Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce související s infuzí, anafylaxe, závažná alergická reakce nebo syndrom z uvolnění cytokinů související s infuzí, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Pokud dojde k opoždění aplikace o více než 2 dávky v důsledku toxicity související s léčbou v průběhu prvních 48 týdnů, má být zváženo vysazení léčivého přípravku.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné na věku závislé rozdíly ve farmakokinetice (FK) nebo v bezpečnostním profilu. Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin a/nebo jater*

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily FK siltuximabu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost siltuximabu u dětí mladších 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Siltuximab se podává formou intravenózní infuze.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pečlivě zaznamenány název přípravku a číslo šarže podaného přípravku.

#### Souběžně se vyskytující aktivní závažné infekce

Před podáním přípravku SYLVANT je třeba vyléčit všechny infekce, včetně lokalizovaných infekcí. V průběhu klinických studií byly pozorovány závažné infekce, včetně pneumonie a sepse (viz bod 4.8).

V klinických studiích byla u 4 až 11,3% pacientů pozorována hypoglobulinemie. V klinické studii u pacientů s MCD (Studie 1) bylo pozorováno celkové snížení hladin IgG, IgA nebo IgM pod normální hodnoty u 4 až 11 % pacientů.

Ze všech klinických studií s přípravkem SYLVANT byli vyloučeni pacienti s klinicky významnými infekcemi, včetně těch, kteří byli pozitivní na hepatitidu B. Byly hlášeny dva případy reaktivace hepatitidy B, pokud byl SYLVANT podáván současně s vysokými dávkami dexamethasonu, a s bortezomibem, melfalanem a prednisonem u pacientů s mnohočetným myelomem.

Přípravek SYLVANT může maskovat známky a příznaky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein (CRP). Předepisující lékaři proto mají pečlivě sledovat pacienty, kterým byla podána léčba, aby mohli odhalit případné závažné infekce.

#### Očkování

Živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně nebo v průběhu 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem SYLVANT, protože nebyla prokázána klinická bezpečnost.

#### Lipidové parametry

U pacientů léčených přípravkem SYLVANT bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu (lipidových parametrů) (viz bod 4.8). Pacienti mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie.

#### Reakce související s infuzí a hypersenzitivita

Mírné až středně závažné infuzní reakce během intravenózní infuze přípravku SYLVANT lze zmírnit zpomalením nebo zastavením infuze. Po odeznění reakce lze zvážit opětovné zahájení infuze při nižší rychlosti a terapeutické podání antihistaminik, paracetamolu a kortikosteroidů. U pacientů, kteří netolerují infuzi ani po těchto intervencích, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Léčbu přípravkem SYLVANT je dále třeba ukončit u pacientů, u nichž se v průběhu infuze nebo po jejím absolvování vyskytne závažná hypersenzitivní reakce související s infuzí (např. anafylaxe). Léčba závažných infuzních reakcí se má řídit podle známek a příznaků dané reakce. K léčbě případné anafylaxe musí být k dispozici odpovídající personál a léčivé přípravky (viz bod 4.8).

#### Malignity

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko vzniku malignit. Na základě omezených zkušeností se siltuximabem ze současných údajů nevyplývá zvýšené riziko malignit.

#### Gastrointestinální perforace

V klinických studiích se siltuximabem byly hlášeny případy gastrointestinální (GI) perforace, ačkoli se nejednalo o studie zahrnující pacienty s MCD. Používejte s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko GI perforace. Zajistěte okamžité vyšetření pacientů s příznaky, které mohou být spojeny s GI perforací nebo ji naznačovat.

#### Jaterní poškození

V klinických studiích bylo po léčbě přípravkem SYLVANT hlášeno přechodné nebo intermitentní, lehké až středně závažné zvýšení jaterních aminotransferáz nebo jiných funkčních jaterních testů, jako je bilirubin. Pacienti léčení přípravkem SYLVANT se známou poruchou funkce jater a pacienti se zvýšenými hladinami aminotransferáz nebo bilirubinu mají být sledováni.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V neklinických studiích bylo zjištěno, že interleukin 6 (IL-6) snižuje aktivitu cytochromu P450 (CYP450). Navázání siltuximabu na bioaktivní IL-6 může vést ke zvýšení metabolismu substrátů CYP450, protože dojde k normalizaci enzymové aktivity CYP450. Podávání siltuximabu se substráty CYP450, které mají úzký terapeutický index, může změnit terapeutické účinky a toxicitu těchto léčivých přípravků v důsledku ovlivnění metabolických drah CYP450. Při zahájení nebo ukončení

léčby siltuximabem u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které patří mezi substráty CYP450 a mají úzký terapeutický index, se doporučuje monitorování účinku (např. u warfarinu) nebo koncentrace léčivého přípravku (např. u cyklosporinu nebo theofylinu). Dávkování souběžně podávaných léčivých přípravků je třeba upravit podle potřeby. Účinek siltuximabu na enzymatickou aktivitu CYP450 může přetrvávat několik týdnů po ukončení léčby. Předepisující lékaři by rovněž měli dbát zvýšené opatrnosti, pokud je siltuximab podáván souběžně se substráty CYP3A4, u nichž by byl pokles účinnosti nežádoucí (např. perorální antikoncepce).

#### Pediatrická populace

U této populace nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.5).

#### Těhotenství

Údaje o podávání siltuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech se siltuximabem neprokázaly žádný negativní účinek na průběh těhotenství nebo na embryofetální vývoj (viz bod 5.3). Siltuximab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Siltuximab má být podáván těhotným ženám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převáží nad riziky.

Siltuximab stejně jako ostatní protilátky obsahující imunoglobulin G prochází placentární bariérou, jak bylo pozorováno ve studiích na opicích. V důsledku toho může být u dětí narozených ženám užívajícím siltuximab zvýšené riziko infekce a je doporučena zvýšená opatrnost při podávání živých vakcín těmto dětem (viz bod 4.4).

#### Kojení

Není známo, zda se siltuximab vylučuje do mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání siltuximabu.

#### Fertilita

Účinky siltuximabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny. Dostupné neklinické údaje nenaznačují účinek na fertilitu během léčby siltuximabem (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Siltuximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Infekce (včetně infekcí horních cest dýchacích), svědění a vyrážka, artralgie a průjem byly nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u > 20 % pacientů užívajících siltuximab v klinických studiích s pacienty s Castlemanovou chorobou (CD). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s použitím siltuximabu byla anafylaktická reakce.

Hlavní základ hodnocení bezpečnosti tvoří údaje od všech pacientů léčených siltuximabem v monoterapii (n = 370).

V tabulce 2 jsou uvedeny četnosti zjištěných nežádoucích účinků u 87 pacientů s MCD (Studie 1, Studie 2 a Studie 3) léčených doporučeným dávkováním 11 mg/kg jednou za 3 týdny (podrobnosti jsou uvedeny v bodě 5.1).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky pozorované u pacientů s MCD léčených siltuximabem v doporučené dávce 11 mg/kg jednou za 3 týdny. Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle četnosti a tříd orgánových systémů. Kategorie četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky u pacientů léčených siltuximabem v klinických studiích hodnotících MCD<sup>a</sup>**

<b>Třída orgánových systémů Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<b><i>Infekce a infestace</i></b>	
Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, nazofaryngitida
<b><i>Poruchy krve a lymfatického systému</i></b>	
Velmi časté	Neutropenie, trombocytopenie
<b><i>Poruchy imunitního systému</i></b>	
Časté	Anafylaktická reakce
<b><i>Poruchy metabolismu a výživy</i></b>	
Velmi časté	Hypertriacylglycerolemie, hyperurikemie
Časté	Hypercholesterolemie
<b><i>Poruchy nervového systému</i></b>	
Velmi časté	Závrať, bolest hlavy
<b><i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i></b>	
Velmi časté	Orofaryngeální bolest
<b><i>Cévní poruchy</i></b>	
Velmi časté	Hypertenze
<b><i>Gastrointestinální poruchy</i></b>	
Velmi časté	Nauzea, bolest břicha, zvracení, zácpa, průjem, gastroesofageální refluxní nemoc, vředy v ústech
<b><i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i></b>	
Velmi časté	Vyrážka, svědění, ekzém
<b><i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i></b>	
Velmi časté	Artralgie, bolest v končetině
<b><i>Poruchy ledvin a močových cest</i></b>	
Velmi časté	Porucha funkce ledvin
<b><i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i></b>	
Velmi časté	Lokalizovaný edém
<b><i>Vyšetření</i></b>	
Velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti

<sup>a</sup> Všichni pacienti s CD léčení siltuximabem v doporučené dávce 11 mg/kg jednou za 3 týdny [včetně pacientů převedených z placeba (n = 87)].

#### Reakce související s infuzí a hypersenzitivita

V klinických studiích byl siltuximab asociován s reakcemi souvisejícími s infuzí nebo s hypersenzitivními reakcemi u 5,1 % (závažné reakce u 0,8 %) pacientů léčených siltuximabem v monoterapii.

Při dlouhodobé léčbě pacientů s MCD siltuximabem v doporučeném dávkování 11 mg/kg jednou za 3 týdny se reakce související s infuzí nebo hypersenzitivní reakce vyskytovaly s četností 6,3 % (1,3 % u závažných reakcí).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).*

## **4.9 Předávkování**

V klinických hodnoceních nebyl hlášen žádný případ předávkování. Při předávkování musí být pacient sledován s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků, přičemž musí být okamžitě zavedena příslušná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinů, ATC kód: L04AC11.

#### Mechanismus účinku

Siltuximab je lidská/myší chimérická monoklonální protilátka, která tvoří vysoce afinitní, stabilní komplexy s rozpustnými bioaktivními formami lidského IL-6. Siltuximab brání vazbě lidského IL-6 jak na rozpustné, tak i na membránově vázané receptory pro IL-6 (IL-6R), čímž inhibuje tvorbu hexamerního signálního komplexu s proteinem gp130 na povrchu buňky. Interleukin-6 je pleiotropní prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk, včetně T-buněk a B-buněk, lymfocytů, monocytů a fibroblastů, a maligních buněk. Bylo prokázáno, že IL-6 se podílí na různých normálních fyziologických procesech, jako je indukce sekrece imunoglobulinů, iniciace jaterní syntézy proteinů akutní fáze, a stimulace proliferace a diferenciací hematopoetických prekurzorových buněk. Nadprodukce IL-6 u chronických zánětlivých onemocnění a malignit byla spojena s anemií a kachexií a byla vyslovena hypotéza, že hraje ústřední roli při stimulaci proliferace plazmatických buněk a systémových projevech u pacientů s CD.

#### Farmakodynamické účinky

*In vitro* siltuximab v závislosti na dávce inhiboval růst IL-6 dependentní myší plasmacytomové buněčné linie v reakci na lidský IL-6. V kulturách lidských hepatomových buněk siltuximab inhiboval na dávce závislým způsobem interleukinem-6 (IL-6) stimulovanou produkci proteinu akutní fáze - sérového amyloidu A. Podobně v kulturách buněk lidského Burkittova B-lymfomu siltuximab na dávce závislým způsobem inhiboval produkci proteinu imunoglobulinu M v reakci na IL-6.

#### Biomarkery

Je dobře prokázáno, že IL-6 stimuluje expresi C-reaktivního proteinu (CRP) během akutní fáze. Mechanismem účinku siltuximabu je neutralizace bioaktivity IL-6, kterou lze měřit nepřímo supresí CRP. Léčba pacientů s MCD siltuximabem vede k rychlému a trvalému poklesu koncentrace CRP v séru. Koncentrace IL-6 v séru nebo plazmě během léčby není vhodným farmakodynamickým markerem, protože komplexy siltuximabem neutralizovaných protilátek proti IL-6 interferují s aktuálními imunologickými metodami kvantifikace IL-6.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Studie 1*

Byla provedena multicentrická, randomizovaná (2:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2 s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost siltuximabu (11 mg/kg jednou za 3 týdny) v porovnání s placebem v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s MCD. Léčba pokračovala až do selhání léčby (definovaného jako progresse onemocnění na základě zhoršení symptomů, radiologická progresse nebo zhoršení stavu výkonnosti), nebo nepříjemné toxicity. Ve studii bylo randomizováno a léčeno celkem 79 pacientů se symptomatickou MCD. Medián věku činil 47 let (rozmezí 20-74 let) v rameni s léčbou siltuximabem a 48 let (rozmezí 27-78 let) v rameni užívajícím placebo. Do ramene s placebem bylo zařazeno více mužů (85 % u placeba oproti 56 % v rameni se siltuximabem). Skóre výkonnosti ECOG (0/1/2) při vstupu do studie činilo 42 %, resp. 45 %, resp. 13 % v rameni užívajícím siltuximab a 39 %, resp. 62 %, resp. 0 % v rameni s placebem. Na počátku studie užívalo předchozí systémovou terapii z důvodu MCD 55 % pacientů v rameni se siltuximabem a 65 % pacientů v rameni s placebem, a kortikosteroidy užívalo 30 % pacientů v rameni se siltuximabem a 31 % pacientů ve skupině s placebem. Histologický podtyp byl podobný v obou léčebných ramenech, 33 % pacientů mělo hyalinní vaskulární podtyp, 23 % pacientů mělo plazmocytární podtyp a 44 % smíšený podtyp.

Primárním cílovým parametrem studie byla přetrvávající nádorová a symptomatická odpověď, definovaná jako odpověď nádoru posouzená nezávislým hodnotitelem a kompletní odeznění nebo stabilizace prospektivně sledovaných symptomů MCD alespoň po dobu 18 týdnů bez selhání léčby.

Ve Studii 1 byl pozorován statisticky významný rozdíl nezávisle hodnocené přetrvávající nádorové a symptomatické odpovědi v rameni se siltuximabem v porovnání s ramenem užívajícím placebo (34 % vs. 0 %; 95% CI: 11,1; 54,8; p = 0,0012). Celkový výskyt odpovědi nádoru byl hodnocen na základě modifikovaných Chesonových kritérií jak nezávislým hodnotitelem, tak i zkoušejícím.

Klíčové výsledky účinnosti ze Studie 1 jsou shrnuty v tabulce 3.

**Tabulka 3 Primární cílové parametry účinnosti ze Studie 1**

<b>Cílové parametry účinnosti</b>	<b>Siltuximab +BSC</b>	<b>Placebo+BS C</b>	<b>Hodnota P<sup>a</sup></b>
<b>Primární cílový parametr účinnosti</b>			
Přetrvávající nádorová a symptomatická odpověď (nezávislé posouzení)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Sekundární cílové parametry účinnosti</b>			
Přetrvávající nádorová a symptomatická odpověď (hodnocená zkoušejícím)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Nejlepší nádorová odpověď (nezávisle hodnocená)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Nejlepší nádorová odpověď (hodnocená zkoušejícím)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Doba do selhání léčby	Nedosaženo	134 dnů	0,0084; HR 0,418
Zvýšení hladin hemoglobinu > 15 g/l (0,9 mmol/l) v týdnu 13/hemoglobin u populace s hodnotitelnou odpovědí	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Trvání nádorové a symptomatické odpovědi (dny) - nezávislé posouzení; medián (min, max)	340 (55, 676) <sup>b</sup>	Neuplatňuje se <sup>c</sup>	Neuplatňuje se
Přetrvávající kompletní symptomatická odpověď <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Trvání přetrvávající kompletní symptomatické odpovědi (dny) medián (min, max)	472 (169, 762) <sup>e</sup>	Neuplatňuje se	Neuplatňuje se



- \* Nejlepší podpůrná péče (Best supportive care)
- <sup>a</sup> Upravený na užívání kortikosteroidů při randomizaci
- <sup>b</sup> V době primární analýzy byly údaje 19 z 20 responderů s nádorovou a symptomatickou odpovědí cenzorovány z důvodu stále probíhající odpovědi
- <sup>c</sup> N/A = Neuplatňuje se, v rameni s placebem nebyli žádní responderi, a parametr trvání odpovědi proto nelze uplatnit
- <sup>d</sup> Kompletní symptomatická odpověď je definována jako 100% redukce celkového skóre symptomů MCD oproti výchozímu stavu přetrvávající po dobu alespoň 18 týdnů před selháním léčby
- <sup>e</sup> Údaje 11 ze 13 responderů s kompletní symptomatickou odpovědí byly cenzorovány z důvodu stále probíhající odpovědi

Známky a symptomy související s MCD byly prospektivně evidovány. Celkové skóre všech symptomů (označované jako MCD-related Overall Symptom Score - Celkové skóre symptomů souvisejících s MCD) je součet stupňů závažnosti známek a symptomů souvisejících s MCD [celkové symptomy související s MCD (únava, malátnost, hyperhidróza, noční pocení, horečka, úbytek hmotnosti, anorexie, nádorová bolest, dušnost a svědění), autoimunitní jevy, retence tekutin, neuropatie a kožní poruchy]. Při každém cyklu byla vypočtena procentuální změna známek a symptomů souvisejících s MCD a změna celkového skóre symptomů souvisejících s MCD oproti výchozímu stavu. Kompletní symptomatická odpověď byla definována jako 100% redukce celkového skóre symptomů souvisejících s MCD oproti výchozímu stavu, přetrvávající po dobu alespoň 18 týdnů před selháním léčby.

Hemoglobinová odpověď byla definována jako změna  $\geq 15$  g/l (0,9 mmol/l) v týdnu 13 oproti výchozí hodnotě. Byl pozorován statisticky významný rozdíl (61,3% vs. 0%;  $p = 0,0002$ ) v hemoglobinové odpovědi v rameni léčeném siltuximabem oproti ramenu užívajícímu placebo.

#### Analýzy podskupin

Analýzy pro primární a sekundární cílové parametry u různých podskupin, včetně podskupin podle věku (< 65 let a  $\geq 65$  let), rasy (bílá a ostatní), regionu (Severní Amerika, Evropa, Střední východ a Afrika, a Tichomořská Asie), výchozího použití kortikosteroidů (ano a ne), předchozí terapie (ano a ne), a histologie MCD (plazmatická a smíšená histologie), shodně ukázaly, že léčebný efekt favorizuje rameno se siltuximabem, s výjimkou podskupiny s hyalinní vaskulární formou, ve které žádný pacient nedosáhl definici primárního cílového parametru. V podskupině s hyalinní vaskulární formou byl prokázán konzistentní léčebný účinek favorizující siltuximab ve všech hlavních sekundárních cílových parametrech. Vybrané výsledky účinnosti ze Studie 1 v podskupině s hyalinní vaskulární formou jsou shrnuty v tabulce 4.

**Tabulka 4: Vybrané cílové parametry v podskupině s hyalinní vaskulární formou ve Studii 1**

Primární cílové parametry	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	95% CI <sup>a</sup>
<b>Primární cílový parametr účinnosti</b>			
Přetrvávající nádorová a symptomatická odpověď (nezávislé posouzení)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A; N/A) <sup>b</sup>
<b>Sekundární cílové parametry účinnosti</b>			
Přetrvávající nádorová a symptomatická odpověď (hodnocená zkoušejícím)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Nejlepší nádorová odpověď (nezávisle hodnocená)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Nejlepší nádorová odpověď (hodnocená zkoušejícím)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Doba do selhání léčby	206 dnů	70 dnů	(0,17; 1,13) <sup>c</sup>
Zvýšený hemoglobin > 15 g/l (0,9 mmol/l) v týdnu 13/hemoglobin u populace s hodnotitelnou odpovědí	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Přetrvávající kompletní symptomatická odpověď <sup>d</sup>	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

- \* Nejlepší podpůrná péče (Best Supportive Care)
- <sup>a</sup> 95% interval spolehlivosti pro rozdíl poměru v proporcích
- <sup>b</sup> N/A = Neuplatňuje se, nebyli respondéři, z toho důvodu 95% CI nelze uplatnit
- <sup>c</sup> 95% interval spolehlivosti pro poměr rizika
- <sup>d</sup> Kompletní symptomatická odpověď je definována jako 100% redukce celkového skóre symptomů MCD oproti výchozímu stavu přetrvávající po dobu alespoň 18 týdnů před selháním léčby

### Studie 2

Kromě Studie 1 jsou k dispozici i údaje o účinnosti od pacientů s CD z jednoramenné studie fáze 1 (Studie 2). V této studii bylo siltuximabem léčeno 37 pacientů s CD (35 pacientů s MCD). U 16 pacientů s MCD, kteří byli léčeni dávkou 11 mg/kg jednou za 3 týdny, činil celkový výskyt nádorové odpovědi posuzovaný nezávislým hodnotitelem 43,8 %, z čehož 6,3 % dosáhlo kompletní odpovědi. Všechny nádorové odpovědi přetrvaly > 18 týdnů. V této studii mělo 16 z 35 pacientů s MCD hyalinní vaskulární podtyp; 31 % z těchto pacientů vykazovalo radiologickou odpověď na základě nezávislé kontroly a 88 % vykazovalo klinicky prospěšnou odpověď podle definice v protokolu.

### Studie 3

Otevřená, multicentrická, nerandomizovaná studie fáze 2 hodnotila bezpečnost a účinnost prodloužené léčby siltuximabem u 60 pacientů s MCD, kteří byli předtím zařazeni do Studie 1 (41 pacientů) nebo Studie 2 (19 pacientů). Medián doby trvání léčby siltuximabem byl 5,52 roku (rozmezí: 0,8 až 10,8 roku); více než 50 % pacientů bylo siltuximabem léčeno po dobu  $\geq 5$  let. Po mediánu 6 let následného pozorování žádný ze 60 pacientů nezemřel, a udržení kontroly nad nemocí bylo prokázáno u 58 ze 60 pacientů.

### Nejvyšší celková dávka v klinických studiích

Nejvyšší celkové množství siltuximabu podané v kterékoli dosavadní klinické studii v jedné dávce bylo 2190 mg (11 mg/kg).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií se siltuximabem u všech podskupin pediatrické populace s CD (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po prvním podání siltuximabu (v rozmezí dávek 0,9 až 15 mg/kg) se hodnoty plochy pod křivkou koncentrací v čase (AUC) a maximální koncentrace v séru ( $C_{max}$ ) zvyšovaly úměrně dávce a hodnota clearance (CL) byla nezávislá na dávce. Po jednorázovém podání dávky při doporučeném dávkovacím režimu (dávka 11 mg/kg podaná jednou za 3 týdny) činila hodnota clearance  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/den a biologický poločas činil  $16,3 \pm 4,2$  dny. Po opakovaném podávání doporučených dávek byla zjištěna časově neměnná clearance siltuximabu a středně vysoká systémová kumulace (kumulační index 1,7). V souladu s biologickým poločasem po podání první dávky bylo dosaženo rovnovážného stavu sérové koncentrace do šesté infuze (interval každé 3 týdny) s průměrnou ( $\pm$  SD) maximální a minimální koncentrací  $332 \pm 139$  resp.  $84 \pm 66$   $\mu$ g/ml.

### Imunogenicita

Stejně jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde možnost tvorby protilátek proti léčivému přípravku (imunogenicita). Imunogenicita siltuximabu byla hodnocena pomocí enzymové imunoanalýzy (EIA) a imunologickými technikami (ECLIA) na bázi imunochemoluminiscence (ECL).

V klinických studiích, včetně studií monoterapie a kombinované léčby, byly k dispozici vzorky od celkového počtu 432 pacientů k testování na protilátky proti siltuximabu, a 189 pacientů mělo alespoň jeden vzorek testovaný pomocí analýzy ECLIA vysoce tolerantní k léčivému přípravku. Incidence míry detekovatelných protilátek proti siltuximabu byla 0,9 % (4/432) celkově a 2,1 % (4/189) u pacientů s alespoň jedním vzorkem testovaným za použití analýzy ECLIA vysoce tolerantní k léčivému přípravku. Další analýzy imunogenicity byly provedeny u všech pozitivních vzorků od 4 pacientů s detekovatelnými protilátkami proti siltuximabu. Žádný z těchto pacientů neměl

neutralizující protilátky. U pacientů, u kterých se vytvořily protilátky proti siltuximabu, nebyly nalezeny žádné důkazy o změněné bezpečnosti nebo účinnosti.

#### Zvláštní populace

Populační FK analýzy mezi studii byly provedeny za použití dat od 378 pacientů s různými onemocněními, kterým byl podáván siltuximab v monoterapii v dávkách 0,9 až 15 mg/kg. V analýzách byly hodnoceny účinky různých kovariant na FK siltuximabu.

Hodnota clearance siltuximabu se zvyšovala se stoupající tělesnou hmotností, nicméně není nutná žádná úprava dávkování podle tělesné hmotnosti, protože podání je dáno na základě mg/kg. Následující faktory neměly žádný klinický účinek na clearance siltuximabu: pohlaví, věk a etnický původ. Účinek stavu protilátek proti siltuximabu nebyl zkoumán, protože nebyl k dispozici dostatečný počet pacientů pozitivních na protilátky proti siltuximabu.

#### *Starší osoby*

Byla analyzována populační farmakokinetika (FK) siltuximabu k vyhodnocení vlivu demografických charakteristik. Výsledky neprokázaly žádný významný rozdíl ve FK siltuximabu u pacientů starších než 65 let v porovnání s pacienty ve věku 65 let nebo mladšími.

#### *Poškození ledvin*

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily vliv poškození ledvin na farmakokinetiku siltuximabu. U pacientů s výchozí vypočtenou clearance kreatininu 12 ml/min nebo vyšší nebyl pozorován žádný významný vliv na FK siltuximabu. Do datového souboru byli zahrnuti čtyři pacienti se závažným postižením ledvin (clearance kreatininu 12-30 ml/min).

#### *Poškození jater*

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily vliv poškození jater na farmakokinetiku siltuximabu. U pacientů s výchozí hladinou alaninaminotransferázy odpovídající až 3,7násobku horní hranice normálu, výchozí hladinou albuminu od 15 do 58 g/l a výchozí hladinou bilirubinu od 1,7 do 42,8 mg/dl, nebyl pozorován žádný významný vliv na FK siltuximabu.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost siltuximabu u pediatrických pacientů nebyla stanovena.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologické studie se siltuximabem u mladých opic makaků s opakovaným podáváním dávek 9,2 a 46 mg/kg/týden (až 22násobně vyšší expozice než u pacientů, kterým byla aplikována dávka 11 mg/kg jednou za 3 týdny) neprokázaly žádné známky, které by signalizovaly toxicitu. Po imunizaci proteinem KLH (Keyhole limpet hemocyanin) bylo pozorováno mírné snížení protilátkové odpovědi závislé na T-buňkách a snížení velikosti germinálních center sleziny, tyto změny jsou považovány za farmakologickou odpověď na inhibici IL-6 a nejsou toxikologicky významné.

Siltuximab (9,2 a 46 mg/kg/týden) nevykázal žádnou reprodukční toxicitu u opic makaka. U myši, kterým byla subkutánně podána monoklonální protilátka proti myšimu IL-6, nebyly pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu.

Během studie embryonálního a fetálního vývoje, kde byl siltuximab podáván intravenózně březím samicím opice makaka (gestační den 20 - 118) v dávkách 9,2 a 46 mg/kg/týden, nebyla pozorována žádná mateřská nebo fetální toxicita. Siltuximab procházel přes placentu během těhotenství, podle něhož byly koncentrace siltuximabu v gestační den (GD) 140 ve fetálním séru podobné jako v séru matky. Histopatologické vyšetření lymfoidních tkání z plodů v den GD 140 nevykázalo žádné morfologické abnormality ve vývoji imunitního systému.

U hlodavců nebyly se siltuximabem provedeny studie karcinogenity. Důkazy ze studií provedených se siltuximabem a dalšími IL-6 inhibitory naznačují, že potenciál siltuximabu působit kancerogenně je nízký. Nicméně je také důkaz o tom, že inhibice IL-6 může potlačit imunitní reakci, imunitní dozor a

snížit obranu proti specifickým nádorům. Z tohoto důvodu nelze zcela vyloučit zvýšenou náchylnost ke specifickým nádorům.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Polysorbát 80  
Sacharosa

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Neotevřená lahvička  
3 roky

#### Po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce /ředění nevyločí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.  
Není-li použit okamžitě, jsou podmínky uchovávání a doba použitelnosti v odpovědnosti uživatele.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

8 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím (flip-off) krytem obsahující 100 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

#### SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

30 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím (flip-off) krytem obsahující 400 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití.

- Používejte aseptickou techniku.
- Vypočítejte dávku, potřebný celkový objem rekonstituovaného roztoku přípravku SYLVANT a potřebný počet injekčních lahviček. Doporučenou jehlou pro přípravu je jehla o velikosti 21 G 1 ½ " (38 mm). Infuzní vaky (250 ml) musí obsahovat 5% glukózu a musí být vyrobeny z

polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinu (PO) nebo polypropylenu (PP) nebo polyethylenu (PE). Alternativně mohou být použity PE lahve.

- Nechte injekční lahvičku(y) s přípravkem SYLVANT ohřát na pokojovou teplotu (15 °C až 25 °C) po dobu asi 30 minut. Přípravek SYLVANT má zůstat při pokojové teplotě po celou dobu přípravy.

Obsah jedné 100 mg injekční lahvičky se rekonstruuje 5,2 ml vody pro injekci pro jednorázové použití, čímž se získá roztok 20 mg/ml.

Obsah jedné 400 mg injekční lahvičky se rekonstruuje 20 ml vody pro injekci pro jednorázové použití, čímž se získá roztok 20 mg/ml.

- Promíchejte obsah rekonstituovaných injekčních lahviček jemným krouživým pohybem (NEPROTŘEPÁVEJTE, NEMÍCHEJTE VE VÍŘIVCE NEBO PRUDKÝM KROUŽIVÝM POHYBEM), až do úplného rozpuštění prášku. Neodstraňujte obsah, dokud se všechny prášek úplně nerozpustí. Lyofilizovaný prášek by se měl rozpustit za méně než 60 minut. Před přípravou dávky zkontrolujte injekční lahvičky, zda neobsahují částice nebo zda nedošlo ke změně zbarvení. Nepoužívejte injekční lahvičky, pokud je jejich obsah viditelně matný nebo pokud jsou v nich přítomny cizí částice a/nebo došlo k zbarvení roztoku.
- Nařed'te celkový objem rekonstituovaného roztoku přípravku SYLVANT na 250 ml pomocí sterilní 5% glukózy tak, že z 250ml vaku s 5% roztokem glukózy odeberte stejný objem, jako je objem rekonstituovaného přípravku SYLVANT. Pomalu přidejte celý objem rekonstituovaného roztoku přípravku SYLVANT do 250ml infuzního vaku. Opatrně promíchejte.
- Rekonstituovaný roztok se nemá uchovávat před přidáním do intravenózního vaku po dobu delší než 2 hodiny. Infuzi je třeba dokončit do 6 hodin od přidání rekonstituovaného roztoku do infuzního vaku. Podávejte zředěný roztok po dobu 1 hodiny pomocí aplikačních setů potažených PVC nebo polyuretanem (PU) nebo PE, obsahujících 0,2 mikronový polyethersulfonový (PES) filtr. Přípravek SYLVANT neobsahuje konzervační látky; proto neuchovávejte nepoužitou část zbývajících infuzního roztoku pro opakované použití.
- Doposud nebyly provedeny žádné studie fyzikální a biochemické kompatibility, které by hodnotily společné podávání přípravku SYLVANT s dalšími léčivými přípravky. Nepoužívejte přípravek SYLVANT ve stejné infuzi společně s dalšími látkami.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse  
Belgie

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
EU/1/14/928/002

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. května 2014

Datum posledního prodloužení registrace: DD měsíc RRRR

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. dubna 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.