

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYLVANT 100 mg İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Liyofilize Toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek kullanımlık flakon, konsantre infüzyonluk çözelti için 100 mg siltuksimab tozu içermektedir.

Sulandırıldıktan sonra çözeltinin her 1 ml'si 20 mg siltuksimab* içermektedir.

*Siltuksimab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Overi (CHO) hücre dizisinde üretilen kimerik (insan-fare) immünglobulin G1κ (IgG1κ) monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyonluk çözelti için toz

SYLVANT, liyofilize beyaz tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SYLVANT, ECOG PS 0-1 olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan herpesvirüsü-8 (HHV-8) negative olduğu kanıtlanmış, belirgin semptomları bulunan, organ yetmezlik bulguları, aktif peptik ülser ve intestinal perforasyon için risk artışı olmayan, ilave malign hastalığı bulunmayan biyopsi ile tanısı konmuş hastalarda Multisentrik Castleman Hastalığının (MCH) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bu tıbbi ürün nitelikli sağlık çalışanları tarafından ve uygun tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz tedavi başarısızlığına kadar 3 haftada bir 1 saat boyunca intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 11 mg/kg siltuksimab'dır.

Tedavi kriterleri

Hematoloji laboratuvar testleri, ilk 12 ay boyunca SYLVANT tedavisinin her bir dozundan önce, daha sonra ise her üçüncü doz uygulama siklusundan önce yapılmalıdır. İnfüzyon uygulamasından önce, eğer Tablo 1'de ana hatlarıyla belirtilen tedavi kriterleri karşılanmıyorsa, ürünü reçete eden hekim tedaviyi geciktirmeyi düşünmelidir. Doz azaltılması önerilmemektedir.

Tablo 1: Tedavi kriterleri

Laboratuvar Parametreleri	İlk SYLVANT uygulamasından önceki gereklilikler	Yeniden tedavi kriterleri
Mutlak Nötrofil Sayısı	$\geq 1.0 \times 10^9/L$	$\geq 1.0 \times 10^9/L$
Platelet Sayısı	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hemoglobin ^a	$< 170 \text{ g/L (10.6 mmol/L)}$	$< 170 \text{ g/L (10.6 mmol/L)}$

^a SYLVANT MCH hastalarında hemoglobin seviyelerini artırabilir.

SYLVANT tedavisi, eğer hastada ciddi bir enfeksiyon veya hematoloji-dışı ciddi bir toksisite olursa kesilmelidir ve iyileşmeden sonra aynı dozda tekrar başlanabilir.

Eğer hastada infüzyon ile ilişkili ciddi bir reaksiyon, anafilaksi, ciddi alerjik reaksiyon veya infüzyon ile ilgili sitokin salınımı sendromu gelişirse, daha fazla SYLVANT uygulamasına devam edilmemelidir. İlk 48 haftada tedavi ile ilişkili toksisiteler nedeni ile 2 dozdan fazla gecikme olursa ilacın bırakılması düşünülmelidir.

4 kür tedavi sonrası en az kısmi yanıt sağlayan hastalarda ilave 4 kür daha uygulanabilir.

Uygulama şekli:

Siltuksimab intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmalıdır.

Tıbbi ürünün uygulama öncesindeki sulandırma ve seyreltme talimatları için, Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda siltuksimabın farmakokinetiğini araştıran herhangi bir resmi çalışma gerçekleştirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Klinik çalışmalarda farmakokinetiğinde (PK) veya güvenlik profilinde yaşla ilgili önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Doz ayarlaması gerekmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

17 yaş ve altı çocuklarda siltuksimabın güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

SYLVANT, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eş zamanlı aktif ciddi enfeksiyonlar

Lokal enfeksiyonlar dahil, enfeksiyonlar SYLVANT uygulamasından önce tedavi edilmelidir. Klinik çalışmalar sırasında pnömoni ve sepsis dahil ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmada, hastaların %4 ila 11.3'ünde hipoglobulinemi gözlenmiştir.

MCH çalışmasındaki (Çalışma 1) hastaların %4 ila 11'inde toplam IgG, IgA veya IgM seviyelerinde normalin altında düşüşler gözlenmiştir.

SYLVANT ile yapılan tüm klinik çalışmalara, hepatit B yüzey antijeni pozitif olduğu bilinenler dahil, klinik olarak anlamlı enfeksiyonları olan hastalar dahil edilmemiştir. SYLVANT, multipl miyelom hastalarında yüksek doz deksametazon ve bortezomib, melfalan, prednizon ile birlikte uygulandığında yeniden hepatit B aktivasyonu olan iki vaka rapor edilmiştir.

SYLVANT, ateş ve C-reaktif proteini (CRP) gibi akut-faz reaktanlarının baskılanması dahil akut inflamasyonun bulgu ve semptomlarını maskeleyebilir. Bu nedenle, ürünü reçete eden hekimler, ciddi enfeksiyonları tespit etmek için tedavi alan hastaları özenle izlemelidir.

Aşılar

Canlı, zayıflatılmış aşılar klinik güvenlik kanıtlanmadığından SYLVANT'a başlanmadan önceki 4 hafta içinde veya eş zamanlı olarak verilmemelidir.

Lipit parametreleri

SYLVANT ile tedavi edilen hastalarda trigliseritlerde ve kolesterolde (lipit parametreleri) artışlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, hiperlipidemi yönetimi için mevcut klinik kılavuzlara göre yönetilmelidirler.

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık

SYLVANT'ın intravenöz infüzyonu sırasında, infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulmasını takiben hafif ila orta dereceli infüzyon reaksiyonları iyileşebilir. Reaksiyonun çözülmesinden sonra, daha yavaş bir infüzyon hızında infüzyonun yeniden başlatılması ve antihistaminikler, asetaminofen ve kortikosteroidlerin terapötik uygulaması düşünülebilir. Bu müdahaleleri takiben infüzyonu tolere edemeyen hastalar için SYLVANT kesilmelidir. İnfüzyon sırasında veya sonrasında, infüzyon ile ilişkili ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn, anafilaksi) olan hastalarda tedavi kesilmelidir. Ciddi infüzyon reaksiyonlarının yönetimi, reaksiyonunun bulguları ve belirtilerine göre yapılmalıdır. Eğer oluşursa, anafilaksiyi tedavi etmek için uygun personel ve tıbbi ürün mevcut olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Malignite

İmmünomodülatör tıbbi ürünler malignite riskini artırabilir. Siltuksimab ile sınırlı deneyime dayanarak, mevcut veriler artan malignite riski göstermemektedir.

Gastrointestinal perforasyon

MCH çalışmalarında olmamasına rağmen, siltuksimab klinik çalışmalarında gastrointestinal (GI) perforasyon rapor edilmiştir. GI perforasyon açısından artmış risk taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. GI perforasyon ile ilişkili olan veya düşündüren belirtileri olan hastalar derhal değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği

SYLVANT tedavisi ve advers olay (AE) ve ciddi advers olay (SAE) insidansı arasındaki olası ilişki hakkında kesin veri bulunmamaktadır. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastaların, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, daha yüksek derece advers olay ve ciddi advers olay yaşayabilecekleri göz ardı edilemez. SYLVANT ile tedavi edilen, yüksek transaminaz ve yüksek bilirubini olan hastalar ve bilinen karaciğer yetmezliği olan hastalar izlenmelidir.

SYLVANT'ın bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi
Uygulama yolu sebebiyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Klinik dışı çalışmalarda, interlökin-6'nın (IL-6) sitokrom P450 (CYP450) aktivitesini azalttığı bilinmektedir. CYP450 enzim aktivitesi normalize olacağı için, biyoaktif IL-6'nın siltuksimab ile bağlanması, CYP450 substratlarının metabolizmasında artış ile sonuçlanabilir. Bundan dolayı, dar bir terapötik indeksi olan CYP450 substratları ile siltuksimabın birlikte uygulanması, CYP450 yollarındaki değişim nedeniyle bu tıbbi ürünlerin terapötik etkilerini ve toksisitesini değiştirme potansiyeline sahiptir. CYP450 substratları olan ve dar bir terapötik indekse sahip ilaçlarla eş zamanlı tedavi edilen hastalarda siltuksimaba başlanması veya siltuksimabın kesilmesi üzerine, tıbbi ürünün etkisinin (örn, warfarin) veya konsantrasyonunun (örn, siklosporin veya teofilin) izlenmesi önerilmektedir. Eş zamanlı uygulanan ilacın dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır. Siltuksimabın CYP450 enzim aktivitesi üzerindeki etkisi, tedaviyi durdurduktan sonra birkaç hafta devam edebilir. Ürünü reçete eden hekimler, etkisinde bir azalma istenmeyen CYP3A4 substratları olan tıbbi ürünlerin (örn, oral kontraseptifler) siltuksimab ile birlikte uygulanması durumunda da dikkatli olmalıdırlar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 3 ay sonrasına kadar etkili bir doğum kontrolü kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda siltuksimab kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Siltuksimab ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik üzerinde veya embriyofetal gelişim üzerinde advers etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Siltuksimab, gebelik sırasında ve kontraseptif kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Siltuksimab, hamile bir kadına sadece yararın açıkça riskten fazla olması durumunda verilmelidir.

Diğer immünglobulin G antikorlarında olduğu gibi, siltuksimab maymunlarda yapılan çalışmalarda gözlemlendiği gibi plasentayı geçer. Sonuç olarak, siltuksimab ile tedavi edilen kadınların doğurduğu bebeklerin yüksek enfeksiyon riski olabilir ve bu bebeklere canlı aşı uygulamasında dikkat edilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Siltuksimabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Yeni doğanlar/infantlar ile ilgili risk göz ardı edilemez.

Çocuk için emzirmenin yararı ve anne için tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin kesilip kesilmeyeceğine veya siltuksimab tedavisinin bırakılıp bırakılmayacağına/kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Siltuksimabın fertilite üzerine etkileri insanlarda değerlendirilmemiştir. Mevcut klinik dışı veriler, siltuksimab tedavisi altında üreme yeteneği üzerine bir etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siltuksimabın araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da önemsizdir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Siltuksimab ile tedavi edilen hastaların >%20'sinde gerçekleşerek, Castleman hastalığı (CH) klinik çalışmalarında raporlanan en yaygın advers ilaç reaksiyonları (ADR); enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları dahil), kaşıntı ve makülopapüler döküntüdür. Siltuksimab kullanımı ile ilişkili en ciddi advers reaksiyon, anafilaktik reaksiyondur.

Siltuksimab monoterapisi ile tedavi edilen tüm hastaların verileri (n= 365) güvenlik değerlendirmesinin genel temelinin oluşturmaktadır.

Tablo 2, her 3 haftada bir 11 mg/kg önerilen doz ile tedavi edilen 82 multisentrik Castleman hastasında (MCH) (Çalışma 1 ve Çalışma 2) tanımlanan advers reaksiyonların sıklığını yansıtmaktadır.

- Çalışma 1'de (MCH'de bir randomize, plasebo kontrollü Faz 2 çalışması), 53 hasta siltuksimab tedavi koluna randomize edilmiş ve her 3 haftada bir 11 mg/kg önerilen doz ile tedavi edilmiştir. 26 hasta ise plasebo koluna randomize edilmiştir. Plasebo ile tedavi edilen 26 hastanın 13'ü daha sonra siltuksimab almak üzere çapraz-geçiş yapmıştır.
- Çalışma 2'de (bir Faz 1 çalışması), Castleman hastalığı olan 37 hastanın 16'sı her 3 haftada bir 11 mg/kg önerilen siltuksimab dozu ile tedavi edilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Tablo 2, her 3 haftada bir 11 mg/kg önerilen siltuksimab dozu ile tedavi edilen MCH hastalarında gözlemlenen advers reaksiyonları listelemektedir. Sistem organ sınıfı dahilinde, advers reaksiyonlar sıklık başlıkları altında şu kategoriler kullanılarak sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 2: MCH klinik çalışmalarında siltuksimab ile tedavi edilen hastalarda istenmeyen etkiler^a

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi	Advers Reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hipertrigliseridemi
Vasküler hastalıkları	Çok yaygın	Hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Karın ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Makülopapüler döküntü, kaşıntı
Böbrek ve idrar hastalıkları	Çok yaygın	Böbrek yetmezliği
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Lokal ödem
Araştırmalar	Çok yaygın	Ağırlık artışı

^a Her 3 haftada bir 11 mg/kg önerilen siltuksimab dozu ile tedavi edilen Castleman hastalığı olan tüm hastalar [çapraz geçiş yapan hastalar dahil (N= 82)]

İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık

Klinik çalışmalarda, siltuksimab monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %4.8’inde (%0.8’inde ciddi reaksiyon) infüzyon ilişkili reaksiyon veya aşırı duyarlılık reaksiyonu siltuksimab, ile ilişkilendirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı vakası raporlanmamıştır. Her 3 haftada bir 15 mg/kg tekrarlı doz ilave advers ilaç reaksiyonları olmaksızın uygulanmıştır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünsupresantlar, interlökin inhibitörleri, ATC kodu: L04AC11.

Etki mekanizması

Siltuksimab insan IL-6'nın çözünür biyoaktif formları ile yüksek afinite, kararlı kompleksler oluşturan bir insan-fare kimerik monoklonal antikordur. Siltuksimab, insan IL-6'nın hem çözünür hem de membran bağlı IL-6 reseptörlerine (IL-6R) bağlanmasını engeller ve böylece hücre yüzeyi üstünde gp130 ile heksamerik sinyal kompleksi oluşumunu inhibe eder. İnterlökin-6, T-hücreleri ve B-hücreleri, lenfositler, monositler ve fibroblastların yanı sıra malign hücreler dahil çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen bir pleiotropik pro-enflamatuvar sitokindir. IL-6'nın immünoglobulin salınımının indüklenmesi, karaciğer akut faz protein sentezinin başlatılması ve hematopoietik öncü hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarılması gibi türlü normal fizyolojik süreçlere dahil olduğu gösterilmiştir. Kronik enflamatuvar hastalıklar ve malignitelerde IL-6'nın aşırı üretimi, anemi ve kaşeksi ile ilişkilidir ve Castleman hastalığı olan hastalarda plazma hücre proliferasyonu ve sistemik bulguların artmasında merkezi bir rol oynadığı varsayılmıştır.

Farmakodinamik etkiler

İn vitro, siltuksimab insan IL-6'sına karşılık, bir IL-6-bağımlı mürin plazmasitom hücre dizininin büyümesini doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. İnsan hepatoma hücre kültüründe, IL-6-uyarımli akut faz protein serum amiloid A'nın üretimi doza-bağımlı olarak siltuksimab tarafından inhibe edilmiştir. Benzer olarak, insan Burkitt's B-lenfoma hücre kültürlerinde, IL-6'ya karşılık olarak immünglobulin M protein üretimi doza-bağımlı olarak siltuksimab tarafından inhibe edilmiştir.

Biyomarkerlar

IL-6'nın C-reaktif proteinin (CRP) akut-faz ekspresyonunu uyardığı iyi bilinmektedir. Siltuksimab'ın etki mekanizması CRP baskılanması ile dolaylı olarak ölçülebilen IL-6 biyoaktivitesinin nötralizasyonudur. Multisentrik Castleman hastalığında (MCH) siltuksimab tedavisi CRP serum konsantrasyonlarında hızlı ve sürekli düşüşler ile sonuçlandı. Tedavi sırasında serum veya plazmada IL-6 konsantrasyonlarının ölçümü, siltuksimab'ın nötralize ettiği IL-6-antikör kompleksleri mevcut immünolojik-temelli IL-6 ölçme yöntemlerine engel olacağından bir farmakodinamik belirteç olarak kullanılmamalıdır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Çalışma 1

Siltuksimabın (her 3 haftada bir 11 mg/kg) etkililiği ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla MCH hastalarında en iyi destekleyici bakım ile kombinasyon halinde plasebo ile karşılaştırılan bir Faz 2, çok uluslu, randomize (2:1), çift-kör, plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür. Tedaviye, tedavi başarısızlığına (semptomlarda artış, radyolojik ilerleme veya performans durumunda kötüleşmeye dayalı hastalık ilerlemesi olarak tanımlanır) veya kabul edilemeyen toksisiteye kadar devam edilmiştir. Semptomatik MCH'li toplam 79 hasta randomize edilmiş ve tedavi edilmiştir. Medyan yaş, siltuksimab kolunda 47 (20-74 aralığında) ve plasebo kolunda 48 (27-78 aralığında) idi. Plasebo koluna daha fazla erkek hasta kaydedilmiştir (plaseboda %85'e karşı siltuksimab grubunda %56). Başlangıçtaki ECOG (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu) performans durumu skoru (0/1/2) sırasıyla siltuksimab kolunda %42/%45/%13, plasebo kolunda %39/%62/%0'dı. Başlangıçta, siltuksimab kolundaki hastaların %55'i ve plasebo

kolundaki hastaların %65'i MCH için öncesinde sistemik tedaviler almışlardı ve siltuksimab kolundaki hastaların %30'u ve plasebo kolundaki hastaların %31'i kortikosteroid kullanıyordu. Histolojik alt tipler, %33 hiyalin vasküler alt tip, %23 plasmaitik alt tip ve %44 karışık alt tip ile, her iki tedavi kolunda benzerdi.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, bağımsız inceleme ile tümör yanıtı kalıcılığı ve semptomatik yanıtın değerlendirildiği, tedavi başarısızlığı olmaksızın en az 18 hafta süreyle ileriye dönük toplanan MCH semptomlarının tamamaen iyileşmesi veya stabilizasyonu olarak tanımlanmıştır.

Çalışma 1'de, bağımsız incelenen kalıcı tümör ve semptomatik yanıt oranında plasebo kolu ile karşılaştırıldığında siltuksimab kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (sırasıyla; %34'e karşı %0, %95 GA: 11.1, 54.8; p= 0.0012) gözlenmiştir. Toplam tümör yanıt oranı, bağımsız inceleme ve araştırmacı değerlendirmesi ile uyarlanmış Cheson kriterlerine dayalı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışma 1'in önemli etkililik sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Çalışma 1'in etkililik sonlanım noktaları

Etkililik sonlanım noktaları	Siltuksimab+BSC*	Plasebo+BSC	P-değeri ^a
Birincil etkililik sonlanım noktası			
Kalıcı tümör & semptomatik yanıt (bağımsız inceleme)	18/53 (%34.0)	0/26 (%0)	0.0012
İkincil etkililik sonlanım noktaları			
Kalıcı tümör & semptomatik yanıt (araştırmacı değerlendirmesi)	24/53 (%45.3)	0/26 (%0)	< 0.0001
En iyi tümör yanıtı (bağımsız inceleme)	20/53 (%37.7)	1/26 (%3.8)	0.0022
En iyi tümör yanıtı (araştırmacı değerlendirmesi)	27/53 (%50.9)	0/26 (%0)	< 0.0001
Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre	Ulaşılamadı	134 gün	0.0084; HR 0.418
13. haftada Hemogloblin artışı > 15 g/L (0.9 mmol/L)/hemogloblin yanıt-değerlendirilebilen popülasyon	19/31 (%61.3)	0/11 (%0)	0.0002
Tümör & semptomatik yanıt süresi (gün) – bağımsız inceleme; medyan (min, maks)	340 (55, 676) ^b	N/A ^c	N/A
Kalıcı tam semptomatik yanıt ^d	13/53 (%24.5)	0/26 (%0)	0.0037
Kalıcı tam semptomatik yanıt süreci (gün) medyan (min, maks)	472 (169, 762) ^e	N/A	N/A

* En İyi Destek Bakım

^a Randomizasyonda kortikosteroid kullanımı için ayarlanmıştır.

^b Birincil analiz sırasında 20 tümör ve semptomatik yanıt verenin 19'u için veriler, devam eden yanıt nedeni ile durdurulmuştur.

^c N/A = “Uygulanabilir değildir”, plasebo kolunda yanıt veren yoktu, bu nedenle, süre uygulanabilir değildir.

^d Tam semptomatik yanıt, başlangıçtaki MCH toplam semptom skorunda tedavi başarısızlığından önce en az 18 hafta süren %100 azalma olarak belirlemiştir.

^e Tam semptomatik yanıt veren 13 hastadan 11'inin verisi devam eden yanıt nedeni ile sansürlenmiştir.

MCH-ilişkili bulgu ve belirtiler ileriye dönük olarak toplanmıştır. Tüm semptomların toplam skoru (MCH-ilişkili Toplam Semptom Skoru olarak belirtilir) MCH-ilişkili bulgu ve semptomların [genel MCH-ilişkili (bitkinlik, huzursuzluk, hiperhidroz, gece terlemeleri, ateş,

kilo kaybı, iştahsızlık, tümör ağrısı, dispne ve kaşıntı), otoimmün olgular, sıvı tutulumu, nöropati ve deri bozuklukları] şiddet derecelerinin toplamıdır (NCI-CTCAE derecesi). MCH-ilişkili bulgu ve semptomlarda ve MCH-ilişkili toplam semptom skorunda her bir siklusta başlangıca göre yüzde değişimi hesaplanmıştır. Tam semptom yanıtı, tedavi başarısızlığından önce en az 18 hafta süren genel MCH-ilişkili toplam semptom skorundan başlangıca göre %100'lük bir azalma olarak tanımlanmıştır.

Hemoglobin yanıtı 13. haftada başlangıca göre ≥ 15 g/L (0.9 mmol/L)'lik bir değişiklik olarak tanımlanmıştır. Siltuksimab kolunda, plasebo kolu ile karşılaştırıldığında hemoglobin yanıtında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (sırasıyla %61.3'e karşı %0; p= 0.0002) gözlenmiştir.

Alt-grup analizleri

Yaş (<65 yaş ve ≥ 65 yaş); ırk (beyaz ve beyaz-olmayan); bölge (Kuzey Amerika, Avrupa, Orta Doğu ve Afrika ve Asya Pasifik); başlangıçta kortikosteroid kullanımı (evet ya da hayır); daha önce tedavi (var veya yok); ve MCH histolojisi (plazmatik veya miks histoloji) dahil çeşitli alt-gruplarda, hem birincil hem de ikincil sonlanım noktalarının analizleri birincil sonlanım noktası tanımına hiçbir hastanın ulaşamadığı hiyalin vasküler alt-grubu hariç tedavi etkisinin istikrarlı şekilde siltuksimab kolu lehine göstermiştir. Hiyalin vasküler alt-grubunda, başlıca ikincil sonlanım noktalarının tamamında siltuksimab ile tedavi edilen hastaların lehinde sürekli bir tedavi etkisi görülmüştür. Hiyalin vasküler alt-grubundaki Çalışma 1'den sağlanan seçilmiş etkililik sonuçları Tablo 4'de özetlenmektedir.

Tablo 4: Hiyalin vasküler alt-grubunun Çalışma 1'deki seçilmiş etkililik sonlanım noktaları

Etkililik sonlanım noktaları	Siltuksimab+ BSC*	Plasebo+BSC	%95 Güven Aralığı ^a
Birincil etkililik sonlanım noktası			
Kalıcı tümör & semptomatik yanıt (bağımsız inceleme)	0/18 (%0)	0/8 (%0)	(NA, NA) ^b
İkincil etkililik sonlanım noktaları			
Kalıcı tümör & semptomatik yanıt (araştırmacı değerlendirmesi)	3/18 (%16.7)	0/8 (%0)	(-25.7; 55.9)
En iyi tümör yanıtı (bağımsız inceleme)	1/18 (%5.6)	1/8 (%12.5)	(-46.7; 35.3)
En iyi tümör yanıtı (araştırmacı değerlendirmesi)	4/18 (%22.2)	0/8 (%0)	(-20.3; 60.6)
Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre	206 gün	70 gün	(0.17; 1.13) ^c
13. haftada Hemoglobin artışı > 15 g/L (0.9 mmol/L) / hemoglobin yanıt-değerlendirilebilen popülasyon	3/7 (%42.9)	0/4 (%0)	(-22.7; 83.7)
Kalıcı tam semptomatik yanıt ^d	3/18 (%16.7)	0/8 (%0)	(-25.7; 55.9)

* En İyi Destek Bakım

^a Oranlardaki fark için %95 güven aralığı

^b N/A = "Uygulanabilir değildir", hiç yanıt veren olmadığından %95 güven aralığı uygulanabilir değildir

^c Tehlike oranı için %95 güven aralığı

^d Tam semptomatik yanıt, başlangıçtaki MCH toplam semptom skorunda tedavi başarısızlığı öncesinde en az 18 hafta süren %100 azalma olarak belirlendi

Çalışma 2

Çalışma 1'e ilave olarak, Castleman hastalığı olan hastalarda tek kollu bir Faz 1 çalışmasından (Çalışma 2) sağlanan etkililik verileri mevcuttur. Bu çalışmada Castleman hastalığı olan 37 hasta (35 MCH hastası) siltuksimab ile tedavi edilmiştir. 3 haftada bir 11 mg/kg ile tedavi edilen

16 MCH hastasında, bağımsız incelemenin genel tümör yanıt oranı %6.3'ü tam yanıt olmak üzere %43.8'di. Tüm tümör yanıtları, 18 haftadan fazla süre boyunca kalıcı idi. Bu çalışmada, 35 MCH hastasının 16'sı hiyalin vasküler alt-tipiydi; bu hastaların %31'i bağımsız incelemeye dayalı radyolojik yanıtla sahipti ve %88'i protokolda tanımlandığı şekilde klinik fayda yanıtı gösterdi.

Çalışma 2'deki 35 MCH hastasından 19'u, uzatma çalışmasında 3 haftada bir 11 mg/kg (n= 11) yada her 6 haftada bir 11 mg/kg (n= 8) siltuksimab ile tedavi olmaya devam etmiş ve hepsi 5 yıllık medyan takibi (3.4 – 7.2 yıl aralığında) sonrasında hastalık kontrolüne sahip olmaya devam etmiştir.

Klinik çalışmalardaki en yüksek toplam doz

Doz başına şimdiye kadar klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek toplam siltuksimab miktarı 2.190 mg (11 mg/kg)'dı.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, CH'de pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında siltuksimab ile çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgilendirme için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Siltuksimab'ın ilk uygulamasını takiben (0.9 - 15 mg/kg arasında değişen dozlarda), konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA) ve maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) dozla orantılı olarak artmıştır. İlk dozdan sonra yarılanma ömrü ile tutarlı olarak, serum konsantrasyonları sırasıyla 332 ± 139 ve 84 ± 66 mcg/mL ortalama ($\pm$ SD) tepe ve vadi konsantrasyonları ile altıncı infüzyonda (3 haftalık aralıklarla) kararlı durum seviyelerine ulaşmıştır.

Eliminasyon:

Siltuksimab'ın ilk uygulamasını takiben (0.9 - 15 mg/kg arasında değişen dozlarda), klerens (CL) dozdan bağımsız idi. Önerilen doz rejiminde (her 3 haftada bir verilen 11 mg/kg) tek doz uygulamasını takiben, klerens 3.54 ± 0.44 mL/kg/gün ve yarılanma ömrü 16.3 ± 4.2 gün idi. Önerilen dozda tekrarlı doz uygulamasını takiben, siltuksimab klerensinin zamanla değişmediği ve sistemik birikim orta dereceli olduğu görülmüştür (birikim indeksi 1.7).

İmmünojenisite:

Tüm terapötik proteinler gibi, anti-ilaç antikorların oluşma potansiyeli (immünojenisite) vardır. Siltuksimabın immünojenisitesi, antijen-köprüleme enzim immünotayin (EIA) ve elektrokemiluminesans (ECL) temelli immünotayin (ECLIA) metotları kullanılarak değerlendirilmiştir.

Monoterapi ve kombinasyon çalışmalarını içeren klinik çalışmalarda anti-siltuksimab antikor testi için, yüksek tıbbi ürün toleranslı ECLIA tayini ile test edilen 168 hasta ile toplam 411 hastadan numuneler mevcuttu. 168 hastadan bir tanesi (%0.6), yüksek tıbbi ürün toleranslı ECLIA tayini ile tek bir zaman noktasında anti-siltuksimab antikoru için pozitif çıkmıştır.

Başka hiçbir hasta anti-siltuksimab antikoruna pozitif çıkmamış olup, bu durum değerlendirilebilen 411 hasta için %0.2'lik bir insidans oranı ile sonuçlanmıştır. Tek pozitif numunenin daha ileri immünojenisite analizleri, nötrleştirici olmayan özelliklere sahip düşük bir titrede anti-siltuksimab antikorlarını (1:20) açığa çıkarmıştır. Siltuksimaba antikor geliştiren hastada değişen toksisite profiline ilişkin herhangi bir kanıt tespit edilmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar

Çapraz-çalışma popülasyonunun farmakokinetik analizleri, 0,9 ila 15 mg/kg doz aralığında tek-ajan siltuksimab alan çeşitli koşullardaki 378 hastanın verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, çeşitli değişkenlerin siltuksimab farmakokinetikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Siltuksimab klerensi, artan vücut ağırlığı ile artmıştır; ancak, uygulama mg/kg temelli olduğundan vücut ağırlığı için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Cinsiyet, yaş ve ırk gibi faktörler, siltuksimab klerensi üzerinde herhangi bir klinik etkiye sahip değildi. Anti-siltuksimab antikoru pozitif hasta sayısı yetersiz olduğundan, anti-siltuksimab antikorunun etki durumu incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliğinin siltuksimabın farmakokinetikleri üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir resmi çalışma gerçekleştirilmemiştir. 15 – 58 g/L aralığındaki normal bazal albüminin üst limitinin 3.7 katına kadar bazal alanin transaminazı ve 1.7 – 42.8 mg/dL aralığında bazal bilirubini olan hastalar için siltuksimab farmakokinetikleri üzerinde anlamlı bir etki yoktu.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin siltuksimabın farmakokinetikleri üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir resmi çalışma gerçekleştirilmemiştir. Başlangıçta hesaplanan kreatinin klerensi 12 mL/dk veya daha büyük olan hastalar için, siltuksimab farmakokinetikleri üzerinde anlamlı bir etki yoktu. Şiddetli böbrek yetmezliği olan dört hasta (kreatinin klerensi 12 – 30 mL/dk) veri grubuna dahil edilmiştir.

Yaşlılar

Siltuksimabın popülasyon farmakokinetikleri demografik özelliklerin etkilerini değerlendirmek için analiz edilmiştir. Sonuçlar, 65 yaş ve altı hastalar ile karşılaştırıldığında 65 yaşın üstündeki hastalarda siltuksimab farmakokinetikleri önemli bir fark olmadığını göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda siltuksimabın güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Siltuksimab ile 9.2 ve 46 mg/kg/hafta dozlarında (her 3 haftada bir 11 mg/kg alan hastalardan 22-kata kadar daha fazla maruziyet) genç sinomolgus maymunlarında yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, herhangi bir toksisite işareti görülmemiştir. Keyhole limpet hemosiyanin (KLH) immünizasyonunu takiben T-hücre bağımlı antikor yanıtında hafif bir azalma ve dalak germinal merkezlerinin ölçülerinde bir azalma gözlenmiştir. Bu azalmaların toksikolojik anlamı bulunmamaktadır ve IL-6 inhibisyonunun farmakolojik yanıtı olarak değerlendirilmektedirler.

Siltuksimab (9.2 ve 46 mg/kg/hafta), sinomolgus maymunlarında üreme yolunda herhangi bir toksisite oluşturmamıştır. Anti-fare IL-6 monoklonal antikoru ile subkütan yolla doz uygulanan farelerde, erkek veya dişi fertilitesinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Siltuksimabın 9.2 ve 46 mg/kg/hafta dozlarında gebe sinomolgus maymunlarına (gebelik günü 20 - 118) intravenöz yolla uygulandığı bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, maternal ya da fetal toksisite gözlenmemiştir. Siltuksimabın gebelik sırasında plasentayı geçmesi vasıtasıyla 140. gebelik gününde (GD) siltuksimab fetal serum konsantrasyonu maternal konsantrasyona benzerdi. GD140 fetüslerinin lenfoid dokularının histopatolojik incelemesi, immün sistem gelişiminde herhangi bir morfolojik anormallik göstermemiştir.

Siltuksimab ile kemirgen karsinogenite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Siltuksimab ve diğer IL-6 inhibitörleri ile yürütülen çalışmalardan elde edilen kanıtlar, siltuksimabın karsinogeniteye neden olma potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, IL-6 inhibisyonunun immün yanıtları, immün gözetim ve yerleşmiş tümörlere karşı düşük savunmayı baskılayabileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Bu nedenle, özel tümörlere karşı artan duyarlılık tamamen göz ardı edilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-Histidin
L-Histidin Monohidroklörür Monohidrat
Sukroz
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışması olmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış kutu
36 ay

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra

Kimyasal ve fiziksel kullanım sırasında stabilite, oda sıcaklığında (25°C'nin altındaki oda sıcaklığı) 8 saate kadar gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 6.6).

Mikrobiyolojik açıdan ürün derhal kullanılmalıdır.

Sulandırmak için steril enjeksiyonluk su kullanılmalıdır.

İnfüzyon torbaları %5 dekstroz içermeli ve polivinil klorür (PVC) veya poliolefin (PO) veya polipropilen (PP) veya polietilen (PE)'den yapılmış olmalıdır. Alternatif olarak PE şişeleri kullanılabilir.

Seyreltilmiş çözelti 0.2 mikron polietersulfon (PES) filtre içeren PVC veya poliüretan (PU) veya PE kaplı uygulama setleri kullanılarak uygulanmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün sulandırıldıktan ve seyreltildikten sonraki saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

100 mg siltuksimab içeren, elastomerik bir kapağı ve “flip-off” düğmeli bir alüminyum contası olan 8 ml Tip 1 cam flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün sadece tek kullanımlıktır.

- Aseptik teknik kullanınız.
- Doz, gereken sulandırılmış SYLVANT çözeltisinin toplam hacmi ve ihtiyaç duyulan flakon sayısı hesaplanır. Hazırlık için önerilen iğne, 21-gauge 1½ inç (38 mm)'tir. İnfüzyon torbaları (250 ml) %5 dekstroz içermeli ve polivinil klorür (PVC), veya poliolefin (PO), veya polipropilen (PP), veya polietilen (PE)'den yapılmış olmalıdır. Alternatif olarak PE şişeleri kullanılabilir.
- Yaklaşık 30 dakika boyunca SYLVANT flakonunu/flakonlarının oda sıcaklığına (15°C ila 25°C) gelmesini bekleyiniz. SYLVANT, hazırlama süresince oda sıcaklığında kalmalıdır. Her flakon, 20 mg/mL çözelti elde etmek için 5.2 mL tek kullanımlık steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır.
- Tozun çözünmesine yardım etmek için sulandırılmış flakonun hafifçe döndürünüz (ÇALKALAMAYINIZ VEYA GİRDAP OLUŞTURMAYINIZ VEYA ŞİDDETLİ DÖNDÜRMEYİNİZ). Tozun hepsi tamamen çözününceye kadar içeriği çıkarmayınız. Toz 60 dakikadan daha az bir sürede çözünmelidir. Doz hazırlığından önce partikül madde ve renk bozukluğu için flakonun görsel olarak inceleyiniz. Eğer görünür opaklık veya yabancı partiküller ve/veya renk bozukluğu varsa kullanmayınız.
- 250 mL %5'lik dekstroz torbasından sulandırılmış SYLVANT hacmine eşit bir hacim çekerek, sulandırılmış çözelti dozunun toplam hacmini %5'lik steril dekstroz ile 250 mL'ye seyreltiniz. Sulandırılmış SYLVANT çözeltisinin toplam hacmini 250 mL'lik infüzyon torbasına yavaşça ilave ediniz. Hafifçe karıştırınız.
- Sulandırılmış çözelti intravenöz torbasına ilave edilmeden önce 2 saatten fazla tutulmamalıdır. İnfüzyon, sulandırılmış çözelti infüzyon torbasına ilave edildikten sonra 6 saat içinde tamamlanmalıdır. Seyreltilmiş çözeltiyi 1 saatlik bir süre boyunca 0.2 mikron polietersulfon (PES) filtre içeren, PVC, veya poliüretan (PU), veya PE kaplı uygulama setleri kullanarak uygulayınız. SYLVANT koruyucu içermez; bu nedenle, infüzyon çözeltisinin kullanılmayan herhangi bir kısmını tekrar kullanmak için saklamayınız.
- SYLVANT'ın diğer tıbbi ürünler ile eş zamanlı uygulanmasını değerlendirmek için herhangi bir fiziksel biyokimyasal geçimlilik çalışması yürütülmemiştir. SYLVANT'ı diğer ajanlarla aynı intravenöz yolda eş zamanlı olarak infüze etmeyiniz.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recofarma İlaç ve Hammaddeleri San. ve Tic. Ltd. Şti.
Maslak Mah. Sümer Sok. Kar Plaza No:4/21
Maslak- Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0 212 401 92 60
Faks: 0 212 401 91 10

8. RUHSAT NUMARASI

2023/180

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2023
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.05.2023