

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de siltuximab polvo para concentrado para solución para perfusión. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (humano-murino) de inmunoglobulina G1k (IgG1κ) quimérico producido en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

El medicamento es un polvo liofilizado de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y bajo supervisión médica adecuada.

Posología

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

Criterios de tratamiento

Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 1. No se recomienda reducir la dosis.

Tabla 1: Criterios de tratamiento

Parámetro analítico	Requisitos previos a la primera administración de SYLVANT	Criterios de retratamiento
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT puede aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con ECM

Se debe interrumpir el tratamiento con SYLVANT si el paciente presenta una infección grave o cualquier toxicidad no hematológica grave y se podrá reanudar con la misma dosis tras la recuperación del paciente.

Se debe interrumpir la administración de SYLVANT si el paciente presenta una reacción grave relacionada con la perfusión, anafilaxis, reacción alérgica grave o síndrome de liberación de citocinas relacionado con la perfusión de SYLVANT. Se debe considerar suspender el tratamiento si hay más de 2 retrasos en la administración de la dosis debido a toxicidades relacionadas con el tratamiento durante las primeras 48 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se han observado diferencias importantes en relación con la edad, ni en la farmacocinética (FC) ni en el perfil de seguridad. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y/o hepática

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de siltuximab en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de siltuximab en niños de 17 años y menores. No se dispone de datos.

Forma de administración

Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves activas concurrentes

Las infecciones, incluyendo las infecciones localizadas, se deben tratar antes de la administración de SYLVANT. En los estudios clínicos se han observado infecciones graves, incluyendo neumonía y sepsis (ver sección 4.8).

En el estudio clínico se observó hipoglobulinemia en el 4 al 11,3% de los pacientes.

Se observaron descensos en los niveles totales de IgG, IgA, o IgM por debajo de los valores normales en un intervalo del 4 al 11% de los pacientes en el ensayo con ECM (Estudio 1).

En todos los estudios clínicos con SYLVANT se excluyeron a los pacientes con infecciones clínicamente significativas, incluyendo aquellos que se sabía que eran positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B. Se notificaron dos casos de reactivación de hepatitis B cuando se administró SYLVANT de forma

concomitante con alta dosis de dexametasona, y bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple.

SYLVANT puede enmascarar los signos y síntomas de inflamación aguda, incluyendo la supresión de la fiebre y de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR). Por consiguiente, los médicos deben hacer un seguimiento estrecho de los pacientes que reciben tratamiento para detectar infecciones graves.

Vacunas

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados de forma concomitante con SYLVANT ni en las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento, ya que no se ha establecido su seguridad clínica.

Parámetros lipídicos

Se han observado niveles elevados de triglicéridos y colesterol (parámetros lipídicos) en pacientes tratados con SYLVANT (ver sección 4.8). Se debe tratar a los pacientes conforme a las guías clínicas actuales sobre el tratamiento de la hiperlipidemia.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Durante la perfusión intravenosa de SYLVANT, las reacciones leves a moderadas a la perfusión pueden mejorar si se reduce la velocidad de perfusión o se suspende la perfusión. Una vez desaparecida la reacción, se puede considerar la reanudación de la perfusión a una velocidad menor y la administración terapéutica de antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides. La administración de SYLVANT se debe suspender en los pacientes que no toleren la perfusión después de estas intervenciones. Durante o después de la perfusión, el tratamiento con SYLVANT se debe suspender en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ej., anafilaxia). El manejo de las reacciones graves a la perfusión depende de los signos y síntomas que presente el paciente. Se debe disponer de personal y medicamentos adecuados para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.8).

Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasia maligna. En base a la limitada experiencia con siltuximab, los datos actuales no sugieren ningún aumento del riesgo de neoplasia maligna.

Perforación gastrointestinal

Se ha notificado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos con siltuximab aunque no en los ensayos con ECM. Se debe utilizar con precaución en pacientes con un riesgo elevado de perforación GI. Se debe evaluar rápidamente a los pacientes que presenten síntomas que pueden estar asociados o que sugieran perforación GI.

Insuficiencia hepática

No hay datos concluyentes sobre la posible asociación entre el tratamiento con SYLVANT y la incidencia de acontecimientos adversos (AAs) y acontecimientos adversos graves (AAGs). Sin embargo no se puede excluir que los pacientes con insuficiencia hepática puedan tener AAs y AAGs de grado más alto en comparación con la población global. Los pacientes tratados con SYLVANT con insuficiencia hepática conocida así como los pacientes con trasaminasas elevadas o bilirrubina elevada deben ser monitorizados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios no clínicos se ha demostrado que la interleucina-6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de siltuximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente alterar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de siltuximab en pacientes tratados con medicamentos

concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en esta población.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de siltuximab en mujeres embarazadas. Los estudios con siltuximab en animales no han mostrado efectos adversos durante el embarazo ni en el desarrollo embriofetal (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de siltuximab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Siltuximab sólo se debe administrar a una mujer embarazada cuando el beneficio sea claramente mayor que el riesgo.

Al igual que otros anticuerpos de inmunoglobulina G, siltuximab atraviesa la placenta como se ha observado en estudios realizados con monos. Por consiguiente, se recomienda precaución al administrar vacunas de microorganismos vivos a niños nacidos de madres tratadas con siltuximab, ya que pueden estar expuestos a un riesgo elevado de infección (ver sección 4.4).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de administrar el tratamiento con siltuximab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los efectos de siltuximab sobre la fertilidad no se han evaluado en humanos. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto en la fertilidad durante el tratamiento con siltuximab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de siltuximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos con enfermedad de Castleman (EC) fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), el prurito y el exantema maculopapular, que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con siltuximab. La RAM más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica.

Los datos de todos los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia (n = 365) constituyen la población total para la evaluación de la seguridad.

En la tabla 2 se indican las frecuencias de las RAM identificadas en los 82 pacientes con ECM (Estudio 1 y Estudio 2) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas.

- En el Estudio 1, un estudio Fase II aleatorizado, controlado con placebo, con ECM, 53 pacientes se asignaron al grupo de tratamiento con siltuximab y recibieron la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas, y 26 pacientes se aleatorizaron al grupo placebo. De los 26 pacientes que recibieron placebo, 13 pacientes hicieron después un cruce de tratamiento para recibir siltuximab.
- En el Estudio 2, un estudio Fase I, 16 de 37 pacientes con EC recibieron tratamiento con siltuximab, a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se recogen las RAM observadas en los pacientes con ECM tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se distribuyen en grupos de frecuencia de acuerdo a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con siltuximab en los estudios clínicos con ECM^a

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
frecuentes	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
muy frecuentes	Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos vasculares</i>	
muy frecuentes	Hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuentes	Dolor abdominal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuentes	Exantema maculopapuloso, prurito
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
muy frecuentes	Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
muy frecuentes	Edema localizado
<i>Exploraciones complementarias</i>	
muy frecuentes	Aumento de peso

^a Todos los pacientes con EC tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas [(incluidos los pacientes que hicieron cruce de tratamiento) (N = 82)]

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

En los estudios clínicos, siltuximab se asoció con reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones de hipersensibilidad en el 4,8% (reacciones graves en 0,8%) de los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. La administración repetida de 15 mg/kg cada 3 semanas no ha provocado reacciones adversas adicionales al medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: **no se ha asignado aún**.

Mecanismo de acción

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (IL-6R), inhibiendo así la formación del complejo hexamérico de señalización con gp130 en la superficie de la célula. La interleucina-6 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria producida por diversos tipos celulares, incluyendo las células T y B, linfocitos, monocitos y fibroblastos, además de células malignas. Se ha demostrado que la IL-6 interviene en diversos procesos fisiológicos normales como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, el inicio de la síntesis hepática de proteínas en fase aguda y la estimulación de la proliferación y diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas. La producción excesiva de IL-6, en las enfermedades inflamatorias crónicas y los procesos neoplásicos se ha vinculado a anemia y caquexia, y se cree que desempeña un papel esencial en la proliferación de células plasmáticas y las manifestaciones sistémicas de los pacientes con EC.

Efectos farmacodinámicos

In vitro, siltuximab inhibe proporcionalmente a la dosis el crecimiento de una línea celular de plasmacitoma murino dependiente de la IL-6 inducido como respuesta a la IL-6 humana. En cultivos de células de hepatoma humano, la producción de proteína amiloide A sérica en fase aguda estimulada por la IL-6 es inhibida por siltuximab proporcionalmente a la dosis. Del mismo modo, en cultivos celulares de linfoma B de Burkitt, la producción de inmunoglobulina M en respuesta a la IL-6 es inhibida por siltuximab proporcionalmente a la dosis.

Biomarcadores

Es un hecho establecido que la IL-6 estimula la expresión en fase aguda de la proteína C reactiva (PCR). El mecanismo de acción de siltuximab consiste en la neutralización de la bioactividad de la IL-6, que se puede medir indirectamente mediante la supresión de la PCR. La administración de siltuximab a pacientes con ECM induce una disminución rápida y sostenida de las concentraciones séricas de PCR. La determinación de las concentraciones de IL-6 en suero o plasma durante el tratamiento no se debe utilizar como marcador farmacodinámico, ya que los complejos siltuximab-anticuerpo neutralizado-IL-6 interfieren en los métodos de cuantificación actuales de la IL-6, de base inmunológica.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio 1

El estudio Fase II, multinacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) comparado con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con ECM. El tratamiento se continuaba hasta que se producía el fracaso terapéutico (definido como la progresión de la enfermedad en base a la intensificación de los síntomas, la progresión radiológica o el deterioro del estado funcional) o una toxicidad inaceptable. Un total de 79 pacientes con ECM sintomática fueron aleatorizados y tratados. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo 20-74) en el brazo de siltuximab y de 48 años (intervalo 27-78) en el brazo con placebo. Se incluyeron más pacientes varones en el brazo con placebo (85%, frente a 56% en el brazo con siltuximab). El estado funcional del ECOG (0/1/2) en el momento basal se valoró en 42%/45%/13% en el brazo de siltuximab y en 39%/62%/0% en el brazo de placebo, respectivamente. En el momento basal, el 55% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 65% de los pacientes del brazo con placebo habían recibido tratamiento sistémico previo para la ECM y el 30% de los pacientes del brazo con siltuximab y el

31% del brazo con placebo se estaban tratando con corticosteroides. La distribución de subtipos histológicos fue similar en ambos brazos: 33% tenían la variante hialino-vascular, 23% la variante plasmocelular y un 44% la variante mixta.

La variable principal del estudio era la respuesta tumoral y sintomática duradera, definida como respuesta tumoral evaluada por un revisor independiente y resolución completa o estabilización de los síntomas de ECM determinada prospectivamente, al menos durante 18 semanas sin fracaso del tratamiento.

En el Estudio 1 se observó una diferencia estadísticamente significativa de la tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera determinada por un revisor independiente en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo (34% frente a 0%, respectivamente; IC del 95%: 11,1; 54,8; $p = 0,0012$). La tasa de respuesta tumoral global fue evaluada por el investigador y por un revisor independiente aplicando los criterios de Cheson modificados.

Los principales resultados de eficacia del Estudio 1 se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de valoración de la eficacia en el Estudio 1

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab +MTS*	Placebo+MTS	Valor p ^a
Variable principal de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Variabes secundarias de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	No alcanzada	134 días	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duración de la respuesta tumoral y sintomática (días) - revisión independiente; mediana (mín, máx)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Respuesta sintomática completa duradera ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duración de la respuesta sintomática completa duradera (días), mediana (mín; máx)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

* Mejor Tratamiento de Soporte

^a Ajustado para el uso de corticosteroides en el momento de la aleatorización

^b En el momento de realizar el análisis principal, se censuraron los datos de 19 de los 20 sujetos con respuesta tumoral y sintomática debido a que esta estaba en curso

^c N/A = “No procede”; no hubo pacientes respondedores en el grupo placebo, por lo que no procede la duración de la misma

^d La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

^e Se censuraron los datos de 11 de los 13 sujetos con respuesta sintomática completa debido a que esta estaba en curso

Los signos y síntomas de la ECM se recopilaron prospectivamente. La puntuación total de todos los síntomas (denominada Puntuación Global de Síntomas relacionados con la ECM), es la suma de los grados de intensidad (grados NCI-CTCAE) de los signos y síntomas relacionados con la ECM [síntomas generales relacionados con la ECM (fatiga, malestar general, hiperhidrosis, sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso, anorexia, dolor tumoral, disnea, y prurito), fenómenos autoinmunes, retención de líquido, neuropatía, y trastornos cutáneos]. Se calculó la variación porcentual respecto al valor basal de los signos y síntomas relacionados con la EMC y la puntuación global de síntomas relacionados con la EMC en cada ciclo. La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento.

La respuesta de hemoglobina se define como una variación ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) con respecto al valor basal en la Semana 13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (61,3% frente al 0% respectivamente; $p=0,0002$) en la respuesta de hemoglobina en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo.

Análisis por subgrupos

El análisis de las variables principal y secundaria en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 años o ≥ 65 años); raza (blanca o no blanca); zona geográfica (Norteamérica, Europa, Oriente Medio y África o Pacífico asiático); uso basal de corticosteroides (sí y no); tratamiento previo (sí y no); e histología de la ECM (plasmocelular o mixta) reveló sistemáticamente un efecto terapéutico favorable a siltuximab excepto en el subgrupo hialino-vascular en el cual ningún paciente alcanzó la definición de la variable principal. Dentro del subgrupo hialino-vascular, se observó un efecto terapéutico sistemáticamente favorable según todas las variables secundarias más importantes en los pacientes tratados con siltuximab. Los resultados de eficacia seleccionados del Estudio 1 en el subgrupo hialino-vascular están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4: Criterios de valoración de la eficacia en el subgrupo hialino-vascular en el Estudio 1

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab +MTS*	Placebo+MTS	IC del 95% ^a
Variable principal de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A, N/A) ^b
Variables secundarias de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	206 días	70 días	(0,17; 1,13) ^c
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Respuesta sintomática completa duradera ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Mejor Tratamiento de Soporte

^a Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes

^b N/A = “No procede”; no hubo pacientes respondedores, por lo que el IC del 95% no procede

^c Intervalo de confianza del 95% para el hazard ratio

^d La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

Estudio 2

Además del Estudio 1, se dispone de datos de eficacia relativos a pacientes con EC procedentes de un estudio Fase I de un solo grupo (Estudio 2). En este estudio 37 pacientes con EC (35 pacientes con ECM) recibieron tratamiento con siltuximab. En los 16 pacientes con ECM tratados con 11 mg/kg cada 3 semanas, la tasa de respuesta tumoral global según un revisor independiente fue del 43,8%, con un 6,3% de respuesta completa. Todas las respuestas tumorales tuvieron una duración > 18 semanas. En este estudio, 16 de los 35 pacientes con ECM eran del subtipo hialino-vascular; el 31% de estos pacientes tuvieron respuesta radiológica basada en una revisión independiente y el 88% mostró respuesta en beneficio clínico definida en el protocolo.

De los 35 pacientes con ECM que participaron en el Estudio 2, 19 pacientes continuaron el tratamiento con siltuximab en el estudio de extensión, bien a dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas ($n = 11$) o de 11 mg/kg cada 6 semanas ($n = 8$), y todos mantuvieron el control de la enfermedad después de una mediana de seguimiento de 5 años (intervalo 3,4-7,2 años).

Dosis total más alta en los ensayos clínicos

La cantidad total más alta de siltuximab administrada en cualquier ensayo clínico por dosis fue 2.190 mg (11 mg/kg).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con siltuximab en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la EC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración inicial de siltuximab (a dosis de 0,9 a 15 mg/kg), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración sérica máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente a la dosis, mientras que el aclaramiento es independiente de la dosis. Tras la administración de una dosis única siguiendo la pauta recomendada (11 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas), el aclaramiento fue de $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/día y la semivida de $16,3 \pm 4,2$ días. Tras la administración de dosis repetidas según la pauta recomendada, se vió que el aclaramiento de siltuximab no variaba con el tiempo y la acumulación sistémica era moderada (índice de acumulación de 1,7). En concordancia con la semivida observada después de la dosis inicial, las concentraciones séricas alcanzaban el estado estacionario después de la sexta perfusión (intervalos cada 3 semanas), siendo la media (\pm DE) de concentración máxima y mínima de 332 ± 139 y 84 ± 66 mcg/ml, respectivamente.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas administradas con fines terapéuticos, cabe la posibilidad de que se generen anticuerpos contra el medicamento (inmunogenicidad). Se ha evaluado la inmunogenicidad de siltuximab mediante técnicas de inmunoensayo (ECLIA) basadas en electroquimioluminiscencia (ECL) e inmunoensayo enzimático (EIA).

En estudios clínicos que incluyen estudios en monoterapia y en combinación, se dispuso de muestras de un total de 411 pacientes para la prueba de anticuerpo anti-siltuximab con 168 pacientes analizados con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Uno de los 168 pacientes (0,6%) analizados dio positivo para anticuerpos anti-siltuximab en un único momento puntual con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Ningún otro paciente analizado dio positivo para los anticuerpos anti-siltuximab lo que conlleva una tasa de incidencia del 0,2% de los 411 pacientes evaluables. El subsiguiente análisis de la inmunogenicidad de la única muestra positiva reveló un bajo título de anticuerpos anti-siltuximab (1:20), sin capacidad neutralizante. No se pudo comprobar un perfil de toxicidad alterado en el paciente que había desarrollado anticuerpos contra siltuximab.

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional con datos provenientes de varios estudios, se efectuó a partir de los datos de 378 pacientes con una variedad de afecciones que recibieron siltuximab en monoterapia a dosis comprendidas entre 0,9 y 15 mg/kg. En el análisis se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de siltuximab.

El aclaramiento de siltuximab aumenta al aumentar el peso corporal; sin embargo, no es necesario ajustar la dosis para el peso corporal ya que la administración se pauta en mg/kg. Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicos sobre el aclaramiento de siltuximab: sexo, edad y grupo étnico. No se evaluó el efecto del nivel de anticuerpos anti-siltuximab, por ser insuficiente el número de pacientes con positividad de dichos anticuerpos.

Población de edad avanzada

Se analizó la farmacocinética de siltuximab en los pacientes de edad avanzada para evaluar los efectos de las características demográficas. Los resultados no revelaron diferencias significativas en la farmacocinética de siltuximab en los pacientes mayores de 65 años comparado con los pacientes de 65 años o más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de siltuximab. En los pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina de 12 ml/min o superiores, no se observaron efectos importantes en la farmacocinética de siltuximab. En el conjunto de datos se incluyó a cuatro pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 12 a 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de siltuximab. En los pacientes con valores basales de alanina aminotransferasa de hasta 3,7 veces el límite superior del valor basal normal de albúmina de 15 a 58 g/l, y valor basal de bilirrubina de 1,7 a 42,8 mg/dl no se observaron efectos significativos en la farmacocinética de siltuximab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de siltuximab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en monos *Cynomolgus* jóvenes a dosis de 9,2 y 46 mg/kg/semana (hasta 22 veces superior a la exposición en los pacientes que recibieron 11 mg/kg cada 3 semanas) con siltuximab no revelaron signos de toxicidad. Se observó una ligera disminución de la respuesta de anticuerpos dependientes de linfocitos T y una reducción de tamaño de los centros germinales esplénicos después de la inmunización con hemocianina de lapa Keyhole (KLH), que se interpretaron como una respuesta farmacológica a la inhibición de la IL-6 desprovista de significación toxicológica.

Siltuximab (9,2 y 46 mg/kg/semana) no produjo toxicidad sobre el aparato reproductor en monos *Cynomolgus*. En ratones a los que se administró por vía subcutánea un anticuerpo monoclonal anti IL-6 antimurino, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

Durante un estudio sobre el desarrollo embriofetal, donde siltuximab fue administrado por vía intravenosa a monos *Cynomolgus* gestantes (día de la gestación: 20 - 118) a dosis de 9,2 y 46 mg/kg/semana, no se observó toxicidad materna o fetal. Siltuximab atravesaba la placenta durante la gestación por lo cual las concentraciones séricas fetales de siltuximab en el día de gestación 140 eran similares a las concentraciones maternas. La exploración histopatológica de los tejidos linfoides de fetos del día de gestación 140 no reveló anomalías morfológicas en el desarrollo del sistema inmunitario.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con siltuximab en roedores. La evidencia de los estudios realizados con siltuximab y otros inhibidores de la interleucina 6 (IL-6) sugieren que el potencial de siltuximab para causar carcinogenicidad es bajo. Sin embargo, también hay evidencia que sugiere que la inhibición de la IL-6 puede suprimir las respuestas inmunitarias, la vigilancia inmunológica y disminuir la defensa frente a tumores establecidos. Por consiguiente, no se puede descartar por completo un aumento en la susceptibilidad a tumores específicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado
Polisorbato 80
Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de la reconstitución y la dilución

La estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 8 horas a temperatura ambiente.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 de 8 ml provistos de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 100 mg de siltuximab.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas. Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC) con di- $\{2\text{-etilhexil}\}$ ftalato (DEHP), o poliolefina (PO).
- Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 5,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, con DEHP o poliuretano (PU), con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizada para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/928/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de siltuximab polvo para concentrado para solución para perfusión. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (humano-murino) de inmunoglobulina G1k (IgG1κ) quimérico producido en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

El medicamento es un polvo liofilizado de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento se debe administrar por profesionales sanitarios cualificados y bajo supervisión médica adecuada.

Posología

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

Criterios de tratamiento

Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 1. No se recomienda reducir la dosis.

Tabla 1: Criterios de tratamiento

Parámetro analítico	Requisitos previos a la primera administración de SYLVANT	Criterios de retratamiento
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina ^a	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

^a SYLVANT puede aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con ECM

Se debe interrumpir el tratamiento con SYLVANT si el paciente presenta una infección grave o cualquier toxicidad no hematológica grave y se podrá reanudar con la misma dosis tras la recuperación del paciente.

Se debe interrumpir la administración de SYLVANT si el paciente presenta una reacción grave relacionada con la perfusión, anafilaxis, reacción alérgica grave o síndrome de liberación de citocinas relacionado con la perfusión de SYLVANT. Se debe considerar suspender el tratamiento si hay más de 2 retrasos en la administración de la dosis debido a toxicidades relacionadas con el tratamiento durante las primeras 48 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos no se han observado diferencias importantes en relación con la edad, ni en la farmacocinética (FC) ni en el perfil de seguridad. No se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y/o hepática

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de siltuximab en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de siltuximab en niños de 17 años y menores. No se dispone de datos.

Forma de administración

Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves activas concurrentes

Las infecciones, incluyendo las infecciones localizadas, se deben tratar antes de la administración de SYLVANT. En los estudios clínicos se han observado infecciones graves, incluyendo neumonía y sepsis (ver sección 4.8).

En el estudio clínico se observó hipoglobulinemia en el 4 al 11,3% de los pacientes.

Se observaron descensos en los niveles totales de IgG, IgA, o IgM por debajo de los valores normales en un intervalo del 4 al 11% de los pacientes en el ensayo con ECM (Estudio 1).

En todos los estudios clínicos con SYLVANT se excluyeron a los pacientes con infecciones clínicamente significativas, incluyendo aquellos que se sabía que eran positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B. Se notificaron dos casos de reactivación de hepatitis B cuando se administró SYLVANT de forma

concomitante con alta dosis de dexametasona, y bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple.

SYLVANT puede enmascarar los signos y síntomas de inflamación aguda, incluyendo la supresión de la fiebre y de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR). Por consiguiente, los médicos deben hacer un seguimiento estrecho de los pacientes que reciben tratamiento para detectar infecciones graves.

Vacunas

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados de forma concomitante con SYLVANT ni en las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento, ya que no se ha establecido su seguridad clínica.

Parámetros lipídicos

Se han observado niveles elevados de triglicéridos y colesterol (parámetros lipídicos) en pacientes tratados con SYLVANT (ver sección 4.8). Se debe tratar a los pacientes conforme a las guías clínicas actuales sobre el tratamiento de la hiperlipidemia.

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Durante la perfusión intravenosa de SYLVANT, las reacciones leves a moderadas a la perfusión pueden mejorar si se reduce la velocidad de perfusión o se suspende la perfusión. Una vez desaparecida la reacción, se puede considerar la reanudación de la perfusión a una velocidad menor y la administración terapéutica de antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides. La administración de SYLVANT se debe suspender en los pacientes que no toleren la perfusión después de estas intervenciones. Durante o después de la perfusión, el tratamiento con SYLVANT se debe suspender en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ej., anafilaxia). El manejo de las reacciones graves a la perfusión depende de los signos y síntomas que presente el paciente. Se debe disponer de personal y medicamentos adecuados para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.8).

Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasia maligna. En base a la limitada experiencia con siltuximab, los datos actuales no sugieren ningún aumento del riesgo de neoplasia maligna.

Perforación gastrointestinal

Se ha notificado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos con siltuximab aunque no en los ensayos con ECM. Se debe utilizar con precaución en pacientes con un riesgo elevado de perforación GI. Se debe evaluar rápidamente a los pacientes que presenten síntomas que pueden estar asociados o que sugieran perforación GI.

Insuficiencia hepática

No hay datos concluyentes sobre la posible asociación entre el tratamiento con SYLVANT y la incidencia de acontecimientos adversos (AAs) y acontecimientos adversos graves (AAGs). Sin embargo no se puede excluir que los pacientes con insuficiencia hepática puedan tener AAs y AAGs de grado más alto en comparación con la población global. Los pacientes tratados con SYLVANT con insuficiencia hepática conocida así como los pacientes con trasaminasas elevadas o bilirrubina elevada deben ser monitorizados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios no clínicos se ha demostrado que la interleucina-6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de siltuximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente alterar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de siltuximab en pacientes tratados con medicamentos

concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).

Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en esta población.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de siltuximab en mujeres embarazadas. Los estudios con siltuximab en animales no han mostrado efectos adversos durante el embarazo ni en el desarrollo embriofetal (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de siltuximab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Siltuximab sólo se debe administrar a una mujer embarazada cuando el beneficio sea claramente mayor que el riesgo.

Al igual que otros anticuerpos de inmunoglobulina G, siltuximab atraviesa la placenta como se ha observado en estudios realizados con monos. Por consiguiente, se recomienda precaución al administrar vacunas de microorganismos vivos a niños nacidos de madres tratadas con siltuximab, ya que pueden estar expuestos a un riesgo elevado de infección (ver sección 4.4).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de administrar el tratamiento con siltuximab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los efectos de siltuximab sobre la fertilidad no se han evaluado en humanos. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto en la fertilidad durante el tratamiento con siltuximab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de siltuximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos con enfermedad de Castleman (EC) fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), el prurito y el exantema maculopapular, que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con siltuximab. La RAM más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica.

Los datos de todos los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia (n = 365) constituyen la población total para la evaluación de la seguridad.

En la tabla 2 se indican las frecuencias de las RAM identificadas en los 82 pacientes con ECM (Estudio 1 y Estudio 2) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas.

- En el Estudio 1, un estudio Fase II aleatorizado, controlado con placebo, con ECM, 53 pacientes se asignaron al grupo de tratamiento con siltuximab y recibieron la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas, y 26 pacientes se aleatorizaron al grupo placebo. De los 26 pacientes que recibieron placebo, 13 pacientes hicieron después un cruce de tratamiento para recibir siltuximab.
- En el Estudio 2, un estudio Fase I, 16 de 37 pacientes con EC recibieron tratamiento con siltuximab, a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se recogen las RAM observadas en los pacientes con ECM tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se distribuyen en grupos de frecuencia de acuerdo a las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con siltuximab en los estudios clínicos con ECM^a

Sistema de Clasificación de Órganos Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
frecuentes	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
muy frecuentes	Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos vasculares</i>	
muy frecuentes	Hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuentes	Dolor abdominal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuentes	Exantema maculopapuloso, prurito
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
muy frecuentes	Insuficiencia renal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
muy frecuentes	Edema localizado
<i>Exploraciones complementarias</i>	
muy frecuentes	Aumento de peso

^a Todos los pacientes con EC tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas [(incluidos los pacientes que hicieron cruce de tratamiento) (N = 82)]

Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

En los estudios clínicos, siltuximab se asoció con reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones de hipersensibilidad en el 4,8% (reacciones graves en 0,8%) de los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. La administración repetida de 15 mg/kg cada 3 semanas no ha provocado reacciones adversas adicionales al medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: **no se ha asignado aún**.

Mecanismo de acción

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (IL-6R), inhibiendo así la formación del complejo hexamérico de señalización con gp130 en la superficie de la célula. La interleucina-6 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria producida por diversos tipos celulares, incluyendo las células T y B, linfocitos, monocitos y fibroblastos, además de células malignas. Se ha demostrado que la IL-6 interviene en diversos procesos fisiológicos normales como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, el inicio de la síntesis hepática de proteínas en fase aguda y la estimulación de la proliferación y diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas. La producción excesiva de IL-6, en las enfermedades inflamatorias crónicas y los procesos neoplásicos se ha vinculado a anemia y caquexia, y se cree que desempeña un papel esencial en la proliferación de células plasmáticas y las manifestaciones sistémicas de los pacientes con EC.

Efectos farmacodinámicos

In vitro, siltuximab inhibe proporcionalmente a la dosis el crecimiento de una línea celular de plasmacitoma murino dependiente de la IL-6 inducido como respuesta a la IL-6 humana. En cultivos de células de hepatoma humano, la producción de proteína amiloide A sérica en fase aguda estimulada por la IL-6 es inhibida por siltuximab proporcionalmente a la dosis. Del mismo modo, en cultivos celulares de linfoma B de Burkitt, la producción de inmunoglobulina M en respuesta a la IL-6 es inhibida por siltuximab proporcionalmente a la dosis.

Biomarcadores

Es un hecho establecido que la IL-6 estimula la expresión en fase aguda de la proteína C reactiva (PCR). El mecanismo de acción de siltuximab consiste en la neutralización de la bioactividad de la IL-6, que se puede medir indirectamente mediante la supresión de la PCR. La administración de siltuximab a pacientes con ECM induce una disminución rápida y sostenida de las concentraciones séricas de PCR. La determinación de las concentraciones de IL-6 en suero o plasma durante el tratamiento no se debe utilizar como marcador farmacodinámico, ya que los complejos siltuximab-anticuerpo neutralizado-IL-6 interfieren en los métodos de cuantificación actuales de la IL-6, de base inmunológica.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio 1

El estudio Fase II, multinacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) comparado con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con ECM. El tratamiento se continuaba hasta que se producía el fracaso terapéutico (definido como la progresión de la enfermedad en base a la intensificación de los síntomas, la progresión radiológica o el deterioro del estado funcional) o una toxicidad inaceptable. Un total de 79 pacientes con ECM sintomática fueron aleatorizados y tratados. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo 20-74) en el brazo de siltuximab y de 48 años (intervalo 27-78) en el brazo con placebo. Se incluyeron más pacientes varones en el brazo con placebo (85%, frente a 56% en el brazo con siltuximab). El estado funcional del ECOG (0/1/2) en el momento basal se valoró en 42%/45%/13% en el brazo de siltuximab y en 39%/62%/0% en el brazo de placebo, respectivamente. En el momento basal, el 55% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 65% de los pacientes del brazo con placebo habían recibido tratamiento sistémico previo para la ECM y el 30% de los pacientes del brazo con siltuximab y el

31% del brazo con placebo se estaban tratando con corticosteroides. La distribución de subtipos histológicos fue similar en ambos brazos: 33% tenían la variante hialino-vascular, 23% la variante plasmocelular y un 44% la variante mixta.

La variable principal del estudio era la respuesta tumoral y sintomática duradera, definida como respuesta tumoral evaluada por un revisor independiente y resolución completa o estabilización de los síntomas de ECM determinada prospectivamente, al menos durante 18 semanas sin fracaso del tratamiento.

En el Estudio 1 se observó una diferencia estadísticamente significativa de la tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera determinada por un revisor independiente en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo (34% frente a 0%, respectivamente; IC del 95%: 11,1; 54,8; $p = 0,0012$). La tasa de respuesta tumoral global fue evaluada por el investigador y por un revisor independiente aplicando los criterios de Cheson modificados.

Los principales resultados de eficacia del Estudio 1 se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios de valoración de la eficacia en el Estudio 1

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab +MTS*	Placebo+MTS	Valor p ^a
Variable principal de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	No alcanzada	134 días	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duración de la respuesta tumoral y sintomática (días) - revisión independiente; mediana (mín, máx)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Respuesta sintomática completa duradera ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duración de la respuesta sintomática completa duradera (días), mediana (mín; máx)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

* Mejor Tratamiento de Soporte

^a Ajustado para el uso de corticosteroides en el momento de la aleatorización

^b En el momento de realizar el análisis principal, se censuraron los datos de 19 de los 20 sujetos con respuesta tumoral y sintomática debido a que esta estaba en curso

^c N/A = "No procede"; no hubo pacientes respondedores en el grupo placebo, por lo que no procede la duración de la misma

^d La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

^e Se censuraron los datos de 11 de los 13 sujetos con respuesta sintomática completa debido a que esta estaba en curso

Los signos y síntomas de la ECM se recopilaron prospectivamente. La puntuación total de todos los síntomas (denominada Puntuación Global de Síntomas relacionados con la ECM), es la suma de los grados de intensidad (grados NCI-CTCAE) de los signos y síntomas relacionados con la ECM [síntomas generales relacionados con la ECM (fatiga, malestar general, hiperhidrosis, sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso, anorexia, dolor tumoral, disnea, y prurito), fenómenos autoinmunes, retención de líquido, neuropatía, y trastornos cutáneos]. Se calculó la variación porcentual respecto al valor basal de los signos y síntomas relacionados con la EMC y la puntuación global de síntomas relacionados con la EMC en cada ciclo. La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento.

La respuesta de hemoglobina se define como una variación ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) con respecto al valor basal en la Semana 13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (61,3% frente al 0% respectivamente; $p=0,0002$) en la respuesta de hemoglobina en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo.

Análisis por subgrupos

El análisis de las variables principal y secundaria en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 años o ≥ 65 años); raza (blanca o no blanca); zona geográfica (Norteamérica, Europa, Oriente Medio y África o Pacífico asiático); uso basal de corticosteroides (sí y no); tratamiento previo (sí y no); e histología de la ECM (plasmocelular o mixta) reveló sistemáticamente un efecto terapéutico favorable a siltuximab excepto en el subgrupo hialino-vascular en el cual ningún paciente alcanzó la definición de la variable principal. Dentro del subgrupo hialino-vascular, se observó un efecto terapéutico sistemáticamente favorable según todas las variables secundarias más importantes en los pacientes tratados con siltuximab. Los resultados de eficacia seleccionados del Estudio 1 en el subgrupo hialino-vascular están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4: Criterios de valoración de la eficacia en el subgrupo hialino-vascular en el Estudio 1

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab +MTS*	Placebo+MTS	IC del 95% ^a
Variable principal de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A, N/A) ^b
Variabes secundarias de eficacia			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	206 días	70 días	(0,17; 1,13) ^c
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Respuesta sintomática completa duradera ^d	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

* Mejor Tratamiento de Soporte

^a Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes

^b N/A = “No procede”; no hubo pacientes respondedores, por lo que el IC del 95% no procede

^c Intervalo de confianza del 95% para el hazard ratio

^d La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

Estudio 2

Además del Estudio 1, se dispone de datos de eficacia relativos a pacientes con EC procedentes de un estudio Fase I de un solo grupo (Estudio 2). En este estudio 37 pacientes con EC (35 pacientes con ECM) recibieron tratamiento con siltuximab. En los 16 pacientes con ECM tratados con 11 mg/kg cada 3 semanas, la tasa de respuesta tumoral global según un revisor independiente fue del 43,8%, con un 6,3% de respuesta completa. Todas las respuestas tumorales tuvieron una duración > 18 semanas. En este estudio, 16 de los 35 pacientes con ECM eran del subtipo hialino-vascular; el 31% de estos pacientes tuvieron respuesta radiológica basada en una revisión independiente y el 88% mostró respuesta en beneficio clínico definida en el protocolo.

De los 35 pacientes con ECM que participaron en el Estudio 2, 19 pacientes continuaron el tratamiento con siltuximab en el estudio de extensión, bien a dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas ($n = 11$) o de 11 mg/kg cada 6 semanas ($n = 8$), y todos mantuvieron el control de la enfermedad después de una mediana de seguimiento de 5 años (intervalo 3,4-7,2 años).

Dosis total más alta en los ensayos clínicos

La cantidad total más alta de siltuximab administrada en cualquier ensayo clínico por dosis fue 2.190 mg (11 mg/kg).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con siltuximab en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la EC (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración inicial de siltuximab (a dosis de 0,9 a 15 mg/kg), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración sérica máxima (C_{max}) aumentan proporcionalmente a la dosis, mientras que el aclaramiento es independiente de la dosis. Tras la administración de una dosis única siguiendo la pauta recomendada (11 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas), el aclaramiento fue de $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/día y la semivida de $16,3 \pm 4,2$ días. Tras la administración de dosis repetidas según la pauta recomendada, se vió que el aclaramiento de siltuximab no variaba con el tiempo y la acumulación sistémica era moderada (índice de acumulación de 1,7). En concordancia con la semivida observada después de la dosis inicial, las concentraciones séricas alcanzaban el estado estacionario después de la sexta perfusión (intervalos cada 3 semanas), siendo la media (\pm DE) de concentración máxima y mínima de 332 ± 139 y 84 ± 66 mcg/ml, respectivamente.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas administradas con fines terapéuticos, cabe la posibilidad de que se generen anticuerpos contra el medicamento (inmunogenicidad). Se ha evaluado la inmunogenicidad de siltuximab mediante técnicas de inmunoensayo (ECLIA) basadas en electroquimioluminiscencia (ECL) e inmunoensayo enzimático (EIA).

En estudios clínicos que incluyen estudios en monoterapia y en combinación, se dispuso de muestras de un total de 411 pacientes para la prueba de anticuerpo anti-siltuximab con 168 pacientes analizados con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Uno de los 168 pacientes (0,6%) analizados dio positivo para anticuerpos anti-siltuximab en un único momento puntual con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Ningún otro paciente analizado dio positivo para los anticuerpos anti-siltuximab lo que conlleva una tasa de incidencia del 0,2% de los 411 pacientes evaluables. El subsiguiente análisis de la inmunogenicidad de la única muestra positiva reveló un bajo título de anticuerpos anti-siltuximab (1:20), sin capacidad neutralizante. No se pudo comprobar un perfil de toxicidad alterado en el paciente que había desarrollado anticuerpos contra siltuximab.

Poblaciones especiales

Un análisis de farmacocinética poblacional con datos provenientes de varios estudios, se efectuó a partir de los datos de 378 pacientes con una variedad de afecciones que recibieron siltuximab en monoterapia a dosis comprendidas entre 0,9 y 15 mg/kg. En el análisis se evaluaron los efectos de diversas covariables sobre la farmacocinética de siltuximab.

El aclaramiento de siltuximab aumenta al aumentar el peso corporal; sin embargo, no es necesario ajustar la dosis para el peso corporal ya que la administración se pauta en mg/kg. Los siguientes factores no tuvieron efectos clínicos sobre el aclaramiento de siltuximab: sexo, edad y grupo étnico. No se evaluó el efecto del nivel de anticuerpos anti-siltuximab, por ser insuficiente el número de pacientes con positividad de dichos anticuerpos.

Población de edad avanzada

Se analizó la farmacocinética de siltuximab en los pacientes de edad avanzada para evaluar los efectos de las características demográficas. Los resultados no revelaron diferencias significativas en la farmacocinética de siltuximab en los pacientes mayores de 65 años comparado con los pacientes de 65 años o más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de siltuximab. En los pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina de 12 ml/min o superiores, no se observaron efectos importantes en la farmacocinética de siltuximab. En el conjunto de datos se incluyó a cuatro pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 12 a 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de siltuximab. En los pacientes con valores basales de alanina aminotransferasa de hasta 3,7 veces el límite superior del valor basal normal de albúmina de 15 a 58 g/l, y valor basal de bilirrubina de 1,7 a 42,8 mg/dl no se observaron efectos significativos en la farmacocinética de siltuximab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de siltuximab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en monos *Cynomolgus* jóvenes a dosis de 9,2 y 46 mg/kg/semana (hasta 22 veces superior a la exposición en los pacientes que recibieron 11 mg/kg cada 3 semanas) con siltuximab no revelaron signos de toxicidad. Se observó una ligera disminución de la respuesta de anticuerpos dependientes de linfocitos T y una reducción de tamaño de los centros germinales esplénicos después de la inmunización con hemocianina de lapa Keyhole (KLH), que se interpretaron como una respuesta farmacológica a la inhibición de la IL-6 desprovista de significación toxicológica.

Siltuximab (9,2 y 46 mg/kg/semana) no produjo toxicidad sobre el aparato reproductor en monos *Cynomolgus*. En ratones a los que se administró por vía subcutánea un anticuerpo monoclonal anti IL-6 antimurino, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina.

Durante un estudio sobre el desarrollo embriofetal, donde siltuximab fue administrado por vía intravenosa a monos *Cynomolgus* gestantes (día de la gestación: 20 - 118) a dosis de 9,2 y 46 mg/kg/semana, no se observó toxicidad materna o fetal. Siltuximab atravesaba la placenta durante la gestación por lo cual las concentraciones séricas fetales de siltuximab en el día de gestación 140 eran similares a las concentraciones maternas. La exploración histopatológica de los tejidos linfoides de fetos del día de gestación 140 no reveló anomalías morfológicas en el desarrollo del sistema inmunitario.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con siltuximab en roedores. La evidencia de los estudios realizados con siltuximab y otros inhibidores de la interleucina 6 (IL-6) sugieren que el potencial de siltuximab para causar carcinogenicidad es bajo. Sin embargo, también hay evidencia que sugiere que la inhibición de la IL-6 puede suprimir las respuestas inmunitarias, la vigilancia inmunológica y disminuir la defensa frente a tumores establecidos. Por consiguiente, no se puede descartar por completo un aumento en la susceptibilidad a tumores específicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado
Polisorbato 80
Sacarosa

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses

Después de la reconstitución y la dilución

La estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 8 horas a temperatura ambiente.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, el medicamento se debe utilizar inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio Tipo 1 de 30 ml provistos de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de siltuximab.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas. Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC) con di- $\{2\text{-etilhexil}\}$ ftalato (DEHP), o poliolefina (PO).
- Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, con DEHP o poliuretano (PU), con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizada para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/928/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Janssen Biotech Inc.
200 Great Valley Parkway
Malvern
Pennsylvania
19355
Estados Unidos

Janssen Biologics (Irlanda)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

• Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Presentar un análisis actualizado de la supervivencia global del estudio CNTO328MCD2001	31/08/2017
Presentar un análisis actualizado de la supervivencia global del estudio CNTO328MCD2002	31/08/2017
Se debe realizar un registro para recabar información sobre los pacientes con enfermedad de Castleman, que son candidatos a recibir Sylvant o que actualmente están recibiendo tratamiento con Sylvant. El registro se debe continuar bien para los 100 pacientes, o durante 5 años, lo que sea mayor. El TAC debe proporcionar datos tabulados al CHMP cada 6 meses en línea con el ciclo de informe periódico de seguridad (IPS) incluyendo sólo datos de aquellos pacientes candidatos al tratamiento con siltuximab.	Protocolo: 31/12/2014 Primera actualización tabulada: 30/11/2015 (alineado con el ciclo de IPS previsto)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
siltuximab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

Cada vial contiene 400 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80, y sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1 vial, 100 mg

1 vial, 400 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/928/001 (100 mg)
EU/1/14/928/002 (400 mg)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SYLVANT 100 mg polvo para perfusión
SYLVANT 400 mg polvo para perfusión
siltuximab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg por vial
400 mg por vial

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

siltuximab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT
3. Cómo usar SYLVANT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SYLVANT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza

Qué es SYLVANT

SYLVANT es un medicamento que contiene el principio activo siltuximab.

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que se une selectivamente a un antígeno (una proteína objetivo) del cuerpo llamada interleucina-6 (IL-6).

Para qué se utiliza SYLVANT

SYLVANT se utiliza para tratar la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que no están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ni por el virus del herpes humano-8 (HVH-8).

La enfermedad de Castleman multicéntrica provoca la formación de tumores benignos (crecimientos no cancerosos) en los ganglios linfáticos del organismo. Los síntomas de esta enfermedad pueden incluir sensación de cansancio, sudoración nocturna, sensación de hormigueo y pérdida del apetito.

Cómo funciona SYLVANT

Los pacientes con ECM producen demasiada IL-6 y se piensa que esto contribuye al crecimiento anormal de ciertas células de los ganglios linfáticos. Mediante la unión a la IL-6, siltuximab bloquea su actividad y frena el crecimiento celular anormal. Esto ayuda a reducir el tamaño de los ganglios linfáticos afectados, lo cual reduce los síntomas de la enfermedad y le puede ayudar a usted a llevar a cabo sus actividades diarias normales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT

No le deben administrar SYLVANT si:

Tiene alergia grave a siltuximab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren SYLVANT si:

- actualmente tiene una infección
- se va a vacunar o necesita hacerlo en un futuro inmediato – esto es porque algunas vacunas no se deben administrar con SYLVANT
- tiene niveles altos de lípidos en su sangre (hipertrigliceridemia) – esto es debido a que SYLVANT puede aumentar estos niveles. Su médico puede recetarle medicamentos para corregirlo.
- tiene una enfermedad como úlcera de estómago o diverticulitis que puede aumentar el riesgo de que se produzca un desgarro en el estómago o intestino (perforación gastrointestinal). Los síntomas de la aparición de un desgarro incluyen dolor de estómago que empeora, sentirse enfermo (náuseas), cambio en los hábitos de defecación y fiebre – si presenta alguno de estos síntomas, consulte inmediatamente con su médico.
- tiene una enfermedad del riñón.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar SYLVANT.

Reacciones alérgicas

Informe a su médico inmediatamente si tiene una reacción alérgica grave durante o después de la perfusión. Los síntomas incluyen: dificultad para respirar, opresión en el pecho, respiración jadeante, mareo grave o aturdimiento, hinchazón de los labios o erupción cutánea.

Infecciones

Puede ser más propenso a tener infecciones mientras está recibiendo tratamiento con SYLVANT. Estas infecciones pueden ser graves, como neumonía o septicemia (también llamada "sepsis").

Si presenta cualquier síntoma de infección durante el tratamiento con SYLVANT, informe inmediatamente a su médico. Los síntomas incluyen: tos, síntomas seudogripales, sensación de malestar, piel caliente o enrojecida, fiebre. Su médico puede suspender inmediatamente su tratamiento con SYLVANT.

Niños y adolescentes

Se desconoce la seguridad y la eficacia de SYLVANT en esta población, por lo tanto, no se debe administrar SYLVANT a niños ni adolescentes.

Uso de SYLVANT con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye cualquier otro medicamento adquirido sin receta, como las vitaminas y las plantas medicinales.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- teofilina, que se utiliza para tratar el asma
- warfarina, un anticoagulante
- ciclosporina, que se utiliza durante y después de un trasplante de órgano
- anticonceptivos orales, que se utilizan para evitar el embarazo.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar SYLVANT.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que le administren este medicamento.

- No se recomienda utilizar SYLVANT durante el embarazo. Se desconoce si SYLVANT tiene efectos perjudiciales en el recién nacido o en la mujer embarazada o lactante.
- En algunos casos, si está embarazada y necesita tratamiento para la ECM, su médico le puede aconsejar que el beneficio de utilizar SYLVANT para su salud supera los posibles riesgos para el feto.
- Usted no se debe quedar embarazada mientras esté en tratamiento con SYLVANT y hasta 3 meses después de finalizar su tratamiento. Durante ese tiempo usted debe usar métodos anticonceptivos eficaces.

- Se desconoce si SYLVANT pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si continuará utilizando SYLVANT, o dará el pecho y se interrumpirá el tratamiento con SYLVANT.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que SYLVANT afecte a su capacidad para conducir, montar en bicicleta o para utilizar cualquier herramienta o máquinas.

3. Cómo usar SYLVANT

Su médico o enfermero le administrará SYLVANT en un hospital o clínica.

- La dosis recomendada es de 11 miligramos por kilogramo de peso corporal, administrada una vez cada 3 semanas.
- SYLVANT se le administrará en forma de "perfusión intravenosa" (mediante goteo en una vena, generalmente del brazo).
- Se le administrará lentamente durante un periodo de 1 hora.
- Durante la perfusión de SYLVANT, se vigilará la aparición de efectos adversos.
- Recibirá tratamiento hasta que usted y su médico acuerden que usted no se va a beneficiar más del tratamiento.

Si recibe más SYLVANT del que debe

Este medicamento le será administrado por su médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. Si usted cree que le han administrado más SYLVANT del indicado, informe inmediatamente a su médico o enfermero. No hay efectos adversos conocidos de la sobredosis con SYLVANT.

Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT

Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT, pida otra cita lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta los siguientes efectos adversos, ya que él o ella puede tener que suspender su tratamiento:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- reacción alérgica grave – los síntomas pueden incluir: dificultad para respirar, opresión en el pecho, respiración jadeante, mareo grave o aturdimiento, hinchazón de los labios o erupción cutánea

Otros efectos adversos son:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- picor
- erupción cutánea
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- anomalías en las pruebas de la función renal
- hinchazón de los brazos, las piernas, el cuello o la cara
- presión arterial alta

- infecciones respiratorias – tales como de nariz, senos nasales o garganta
- resfriado
- dolor o molestias de estómago
- aumento de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SYLVANT

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. El vial de 100 mg tiene un periodo de validez de 36 meses y el vial de 400 mg tiene un periodo de validez de 18 meses. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SYLVANT

- El principio activo es siltuximab. Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuxomab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son: L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80, y sacarosa

Aspecto del producto y contenido del envase

- SYLVANT se presenta en forma de un vial de vidrio que contiene un polvo de color blanco para concentrado para solución para perfusión.
- SYLVANT se presenta en envases que contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas. Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC) con di- $\{2\text{-etilhexil}\}$ ftalato (DEHP), o poliolefina (PO).
- Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación.
Cada vial se debe reconstituir con 5,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos.
Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con Dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de Dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, con DEHP o poliuretano (PU), con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizado para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el paciente

SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

siltuximab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT
3. Cómo usar SYLVANT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SYLVANT
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza

Qué es SYLVANT

SYLVANT es un medicamento que contiene el principio activo siltuximab.

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que se une selectivamente a un antígeno (una proteína objetivo) del cuerpo llamada interleucina-6 (IL-6).

Para qué se utiliza SYLVANT

SYLVANT se utiliza para tratar la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) en pacientes adultos que no están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ni por el virus del herpes humano-8 (HVH-8).

La enfermedad de Castleman multicéntrica provoca la formación de tumores benignos (crecimientos no cancerosos) en los ganglios linfáticos del organismo. Los síntomas de esta enfermedad pueden incluir sensación de cansancio, sudoración nocturna, sensación de hormigueo y pérdida del apetito.

Cómo funciona SYLVANT

Los pacientes con ECM producen demasiada IL-6 y se piensa que esto contribuye al crecimiento anormal de ciertas células de los ganglios linfáticos. Mediante la unión a la IL-6, siltuximab bloquea su actividad y frena el crecimiento celular anormal. Esto ayuda a reducir el tamaño de los ganglios linfáticos afectados, lo cual reduce los síntomas de la enfermedad y le puede ayudar a usted a llevar a cabo sus actividades diarias normales.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT

No le deben administrar SYLVANT si:

Tiene alergia grave a siltuximab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren SYLVANT si:

- actualmente tiene una infección
- se va a vacunar o necesita hacerlo en un futuro inmediato – esto es porque algunas vacunas no se deben administrar con SYLVANT
- tiene niveles altos de lípidos en su sangre (hipertrigliceridemia) – esto es debido a que SYLVANT puede aumentar estos niveles. Su médico puede recetarle medicamentos para corregirlo.
- tiene una enfermedad como úlcera de estómago o diverticulitis que puede aumentar el riesgo de que se produzca un desgarro en el estómago o intestino (perforación gastrointestinal). Los síntomas de la aparición de un desgarro incluyen dolor de estómago que empeora, sentirse enfermo (náuseas), cambio en los hábitos de defecación y fiebre – si presenta alguno de estos síntomas, consulte inmediatamente con su médico.
- tiene una enfermedad del riñón.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar SYLVANT.

Reacciones alérgicas

Informe a su médico inmediatamente si tiene una reacción alérgica grave durante o después de la perfusión. Los síntomas incluyen: dificultad para respirar, opresión en el pecho, respiración jadeante, mareo grave o aturdimiento, hinchazón de los labios o erupción cutánea.

Infecciones

Puede ser más propenso a tener infecciones mientras está recibiendo tratamiento con SYLVANT. Estas infecciones pueden ser graves, como neumonía o septicemia (también llamada "sepsis").

Si presenta cualquier síntoma de infección durante el tratamiento con SYLVANT, informe inmediatamente a su médico. Los síntomas incluyen: tos, síntomas seudogripales, sensación de malestar, piel caliente o enrojecida, fiebre. Su médico puede suspender inmediatamente su tratamiento con SYLVANT.

Niños y adolescentes

Se desconoce la seguridad y la eficacia de SYLVANT en esta población, por lo tanto, no se debe administrar SYLVANT a niños ni adolescentes.

Uso de SYLVANT con otros medicamentos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye cualquier otro medicamento adquirido sin receta, como las vitaminas y las plantas medicinales.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- teofilina, que se utiliza para tratar el asma
- warfarina, un anticoagulante
- ciclosporina, que se utiliza durante y después de un trasplante de órgano
- anticonceptivos orales, que se utilizan para evitar el embarazo.

Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar SYLVANT.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de que le administren este medicamento.

- No se recomienda utilizar SYLVANT durante el embarazo. Se desconoce si SYLVANT tiene efectos perjudiciales en el recién nacido o en la mujer embarazada o lactante.
- En algunos casos, si está embarazada y necesita tratamiento para la ECM, su médico le puede aconsejar que el beneficio de utilizar SYLVANT para su salud supera los posibles riesgos para el feto.
- Usted no se debe quedar embarazada mientras esté en tratamiento con SYLVANT y hasta 3 meses después de finalizar su tratamiento. Durante ese tiempo usted debe usar métodos anticonceptivos eficaces.

- Se desconoce si SYLVANT pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si continuará utilizando SYLVANT, o dará el pecho y se interrumpirá el tratamiento con SYLVANT.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que SYLVANT afecte a su capacidad para conducir, montar en bicicleta o para utilizar cualquier herramienta o máquinas.

3. Cómo usar SYLVANT

Su médico o enfermero le administrará SYLVANT en un hospital o clínica.

- La dosis recomendada es de 11 miligramos por kilogramo de peso corporal, administrada una vez cada 3 semanas.
- SYLVANT se le administrará en forma de "perfusión intravenosa" (mediante goteo en una vena, generalmente del brazo).
- Se le administrará lentamente durante un periodo de 1 hora.
- Durante la perfusión de SYLVANT, se vigilará la aparición de efectos adversos.
- Recibirá tratamiento hasta que usted y su médico acuerden que usted no se va a beneficiar más del tratamiento.

Si recibe más SYLVANT del que debe

Este medicamento le será administrado por su médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. Si usted cree que le han administrado más SYLVANT del indicado, informe inmediatamente a su médico o enfermero. No hay efectos adversos conocidos de la sobredosis con SYLVANT.

Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT

Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT, pida otra cita lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos.

Avise inmediatamente a su médico si experimenta los siguientes efectos adversos, ya que él o ella puede tener que suspender su tratamiento:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- reacción alérgica grave – los síntomas pueden incluir: dificultad para respirar, opresión en el pecho, respiración jadeante, mareo grave o aturdimiento, hinchazón de los labios o erupción cutánea

Otros efectos adversos son:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- picor
- erupción cutánea
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- anomalías en las pruebas de la función renal
- hinchazón de los brazos, las piernas, el cuello o la cara
- presión arterial alta

- infecciones respiratorias – tales como de nariz, senos nasales o garganta
- resfriado
- dolor o molestias de estómago
- aumento de peso.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de SYLVANT

Mantener este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. El vial de 100 mg tiene un periodo de validez de 36 meses y el vial de 400 mg tiene un periodo de validez de 18 meses. No se debe utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de SYLVANT

- El principio activo es siltuximab. Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son: L-histidina, monohidrato de L-histidina, monohidratado, polisorbato 80, y sacarosa

Aspecto del producto y contenido del envase

- SYLVANT se presenta en forma de un vial de vidrio que contiene un polvo de color blanco para concentrado para solución para perfusión.
- SYLVANT se presenta en envases que contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas. Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC) con di- $\{2\text{-etilhexil}\}$ ftalato (DEHP), o poliolefina (PO).
- Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación.
Cada vial se debe reconstituir con 20,0 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos.
Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con Dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de Dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, con DEHP o poliuretano (PU), con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizado para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.