

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
SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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.

SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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 G1κ (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 (polvo para concentrado).

El medicamento es un polvo liofilizado 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 durante 1 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. Si durante las 48 primeras semanas hay más de 2 retrasos en la administración de la dosis debido a toxicidades relacionadas con el tratamiento se debe considerar suspender el tratamiento con el medicamento.

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

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

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 immunomoduladores 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

Durante el seguimiento del tratamiento con SYLVANT en ensayos clínicos, se han notificado aumento transitorio o intermitente de los niveles de transaminasas hepáticas de leve a moderado, o de otros parámetros de la función hepática como la bilirrubina. Los pacientes tratados con SYLVANT con insuficiencia hepática conocida, así como los pacientes con niveles altos de transaminasas o bilirrubina 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 que tienen un estrecho margen terapéutico tiene el potencial de modificar 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

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento (ver sección 4.5).

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).

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/ 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 más frecuentes notificadas en los estudios clínicos, que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con siltuximab con enfermedad de Castleman (EC), fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), prurito, erupción, artralgia y diarrea. La reacción adversa más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica.

Los datos de todos los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia (n = 370) constituyen la población total para la evaluación de la seguridad.

En la tabla 2 se indican las frecuencias de las reacciones adversas identificadas en los 87 pacientes con ECM (Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas (los detalles se recogen en sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se recogen las reacciones adversas 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 $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). 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, infección del tracto urinario, 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, hiperuricemia
frecuentes	Hipercolesterolemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
muy frecuentes	Mareo, dolor de cabeza
<i>Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos</i>	
muy frecuentes	Dolor orofaríngeo
<i>Trastornos vasculares</i>	
muy frecuentes	Hipertensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuentes	Náuseas, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, diarrea, enfermedad de reflujo gastroesofágico, ulceración de la boca
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
muy frecuentes	Erupción, prurito, eczema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
muy frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
<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

Exploraciones complementarias	
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 = 87)]

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 5,1% (reacciones graves en 0,8%) de los pacientes tratados con siltuximab en monoterapia.

En el tratamiento a largo plazo en pacientes con ECM con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas, ocurrieron reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones de hipersensibilidad con una frecuencia del 6,3% (1,3% para reacciones graves).

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 [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en ensayos clínicos. En caso de sobredosis, se debe vigilar en los pacientes la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar de inmediato el tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC11.

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 de forma proporcional 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 de forma proporcional 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 de forma proporcional 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
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.

Estudio 3

Un Estudio Fase II abierto, multicéntrico, no aleatorizado evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento prolongado con siltuximab en 60 pacientes con ECM que previamente fueron incluidos en el Estudio 1 (41 pacientes) o en el Estudio 2 (19 pacientes). La media de duración de tratamiento con siltuximab fue 5,52 años (rango: de 0,8 a 10,8 años); más del 50% de los pacientes recibieron tratamiento con siltuximab durante ≥ 5 años. Después de una mediana de 6 años de seguimiento, ninguno de los 60 pacientes había fallecido y se demostró el mantenimiento del control de la enfermedad en 58 de los 60 pacientes.

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 de forma proporcional 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 432 pacientes para la prueba de anticuerpos anti-siltuximab con 189 pacientes analizados con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. La tasa de incidencia de anticuerpos anti-siltuximab detectables fue 0,9% (4/432) y 2,1% (4/189) en pacientes con al menos una muestra analizada con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. El subsiguiente análisis de la inmunogenicidad se llevó a cabo para todas las muestras positivas de 4 pacientes con anticuerpos anti-siltuximab detectables. Ninguno de estos pacientes tenía anticuerpos neutralizantes. No se detectó evidencia de seguridad o eficacia alterada en pacientes que habían 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

Histidina
Histidina hidroclorhidrato
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
4 años

Tras la reconstitución y la dilución

La estabilidad en uso química y física se ha demostrado hasta 8 horas a temperatura ambiente (ver sección 6.6).

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

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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. Tamaño de envase 1 vial.

SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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. Tamaño de envase 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es 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 (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
- 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 de 100 mg se debe reconstituir con 5,2 ml de agua para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20 ml de agua 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, o poliuretano (PU), o PE, 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

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
EU/1/14/928/002

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

Fecha de la primera autorización: 22/Mayo/2014

Fecha de la última revalidación: 2/abril/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <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 Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

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

Paththeon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive,
St. Louis, MO 63134-3116
Estados Unidos

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)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada 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
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 12 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. Tras la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, histidina hidroclorhidrato, polisorbato 80, sacarosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Perfusión intravenosa tras reconstitución y dilución.

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

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

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

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

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

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

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 alguno 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; esto se debe a que SYLVANT puede disminuir su capacidad para percibir o combatir las infecciones, por lo que éstas pueden empeorar.
- 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 hígado o cambios que aparecen en los análisis de sangre de parámetros hepáticos. El médico le mantendrá en observación y vigilará el funcionamiento de su hígado.

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, sibilancias, 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 de tipo gripal, 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.

Otros medicamentos y SYLVANT

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

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.

- 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.
- 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, incluido el aumento del riesgo de infección y el uso de determinadas vacunas en bebés nacidos de madres expuestas a SYLVANT durante el embarazo.
- 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 solo 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. Se desconocen los efectos secundarios de la sobredosis con SYLVANT.

Si interrumpe el tratamiento con SYLVANT

No debe dejar de utilizar SYLVANT sin hablar antes con su médico.

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, erupción cutánea con picor (eczema)
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- niveles elevados de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota
- 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
- infección del tracto urinario
- resfriado
- irritación de garganta
- dolor o molestias de estómago, estreñimiento, diarrea, acidez, úlceras (dolor) en la boca, náuseas, vómitos
- sensación de mareo
- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones, dolor en el brazo o la pierna
- aumento de peso.

Frecuentes (pueden afectar como máximo a 1 de cada 10 personas):

- concentración de colesterol en sangre alta

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 [Apéndice 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 del 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.

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

No utilizar si ve partículas opacas o extrañas y/o si la solución tras la reconstitución parece decolorada.

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 siltuximab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son histidina, histidina hidroclorhidrato, 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 (polvo para concentrado).
- SYLVANT se presenta en envases que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es para un solo uso.

1. Utilice una técnica aséptica.
2. 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 (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de cloruro de polivinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
3. Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante aproximadamente 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 para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
4. 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.
5. 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.
6. La solución reconstituida no se debe conservar más de 2 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, o poliuretano (PU), o PE, 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.

7. 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.
8. 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.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

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 alguno 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; esto se debe a que SYLVANT puede disminuir su capacidad para percibir o combatir las infecciones, por lo que éstas pueden empeorar.
- 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 hígado o cambios que aparecen en los análisis de sangre de parámetros hepáticos. El médico le mantendrá en observación y vigilará el funcionamiento de su hígado.

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, sibilancias, 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 de tipo gripal, 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.

Otros medicamentos y SYLVANT

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

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.

- 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.
- 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, incluido el aumento del riesgo de infección y el uso de determinadas vacunas en bebés nacidos de madres expuestas a SYLVANT durante el embarazo.
- 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 solo 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. Se desconocen los efectos secundarios de la sobredosis con SYLVANT.

Si interrumpe el tratamiento con SYLVANT

No debe dejar de utilizar SYLVANT sin hablar antes con su médico.

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 sufren. 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, erupción cutánea con picor (eczema)
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- niveles elevados de ácido úrico en la sangre, que pueden causar gota
- 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
- infección del tracto urinario
- resfriado
- irritación de garganta
- dolor o molestias de estómago, estreñimiento, diarrea, acidez, úlceras (dolor) en la boca, náuseas, vómitos
- sensación de mareo
- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones, dolor en el brazo o la pierna
- aumento de peso.

Frecuentes (pueden afectar como máximo a 1 de cada 10 personas):

- concentración de colesterol en sangre alta

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 [Apéndice 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 del 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.

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

No utilizar si ve partículas opacas o extrañas y/o si la solución tras la reconstitución parece decolorada.

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 histidina, de histidina hidroclorhidrato, 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 (polvo para concentrado).
- SYLVANT se presenta en envases que contienen 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es para un solo uso.

1. Utilice una técnica aséptica.
2. 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 (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de cloruro de polivinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
3. Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante aproximadamente 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 para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
4. 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.
5. 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.
6. La solución reconstituida no se debe conservar más de 2 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, o poliuretano (PU), o PE, 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.

7. 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.
8. 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.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.