

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Ogni flaconcino monouso contiene 100 mg di siltuximab polvere per concentrato per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.

SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
Ogni flaconcino monouso contiene 400 mg di siltuximab polvere per concentrato per soluzione per infusione. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.

Siltuximab è un anticorpo monoclonale IgG1κ chimerico (umano-murino) prodotto in una linea di cellule ovariche di criceto cinese (CHO, *Chinese hamster ovary*) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Il prodotto è una polvere liofilizzata di colore bianco

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

SYLVANT è indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'herpesvirus-8 umano (HHV-8).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Questo medicinale deve essere somministrato da operatori sanitari qualificati e sotto appropriata supervisione medica.

#### Posologia

La dose raccomandata è di 11 mg/kg di siltuximab da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora ogni 3 settimane fino a che non si verifichi fallimento del trattamento.

#### *Criteri per il trattamento*

I test ematologici di laboratorio devono essere effettuati prima di ogni somministrazione di SYLVANT per i primi 12 mesi, e successivamente ogni terzo ciclo di somministrazione. Prima dell'infusione, se i criteri di trattamento indicati nella Tabella 1 non sono soddisfatti, il medico

prescrittore deve prendere in considerazione il rinvio del trattamento. Non è raccomandata alcuna riduzione della dose.

**Tabella 1: Criteri per il trattamento**

| Parametri di laboratorio      | Requisiti per la prima somministrazione di SYLVANT | Criteri per il ritrattamento [la ripetizione del trattamento] |
|-------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Conta assoluta dei neutrofili | $\geq 1,0 \times 10^9/L$                           | $\geq 1,0 \times 10^9/L$                                      |
| Conta piastrinica             | $\geq 75 \times 10^9/L$                            | $\geq 50 \times 10^9/L$                                       |
| Emoglobina <sup>a</sup>       | $< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$                  | $< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$                             |

<sup>a</sup> SYLVANT può aumentare i livelli di emoglobina nei pazienti con MCD

La terapia con SYLVANT deve essere sospesa se il paziente presenta un'infezione grave o una qualsiasi grave tossicità non ematologica, e può essere ripresa alla stessa dose dopo la risoluzione di tali eventi.

Se il paziente sviluppa una reazione grave correlata all'infusione, anafilassi, reazione allergica grave o sindrome da rilascio di citochine correlata all'infusione, l'ulteriore somministrazione di SYLVANT deve essere interrotta. Qualora si verificasse nelle prime 48 settimane la necessità di ritardare la somministrazione di più di 2 dosi a causa di tossicità del medicinale deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Negli studi clinici non sono state osservate differenze importanti nella farmacocinetica (PK) o nel profilo di sicurezza correlate all'età. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzionalità renale e/o epatica*

Non sono stati condotti studi specifici per esaminare la PK di siltuximab nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di siltuximab nei bambini di età  $\leq 17$  anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Siltuximab deve essere somministrato mediante infusione endovenosa.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Grave ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Concomitanti infezioni attive gravi

Le infezioni, incluse quelle localizzate, devono essere trattate prima della somministrazione di SYLVANT. Infezioni gravi, comprese polmonite e sepsi, sono state osservate durante gli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

Nello studio clinico è stata osservata ipoglobulinemia dal 4 all'11,3% dei pazienti. Sono state osservate diminuzioni dei livelli totali di IgG, IgA, o di IgM al di sotto della norma in un intervallo dal 4 all' 11% dei pazienti nello studio MCD (Studio 1).

Tutti gli studi clinici con SYLVANT hanno escluso pazienti con infezioni clinicamente significative, compresi quelli con nota positività all'antigene di superficie dell'epatite B. Sono stati riportati due casi di riattivazione dell'epatite B quando SYLVANT è stato somministrato in concomitanza con una alta dose di desametasone e bortezomib, melfalan e prednisone in pazienti con mieloma multiplo.

SYLVANT può mascherare segni e sintomi di infiammazione acuta, come la soppressione della febbre e dei reagenti della fase acuta, come la proteina C-reattiva (PCR). Pertanto il medico prescrittore deve monitorare accuratamente i pazienti che ricevono il trattamento in modo da rilevare in modo tempestivo la presenza di infezioni gravi.

#### Vaccinazioni

I vaccini vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza o nelle 4 settimane precedenti l'inizio della terapia con SYLVANT poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica di tale evenienza.

#### Parametri lipidici

Nei pazienti trattati con SYLVANT sono stati osservati innalzamenti di trigliceridi e colesterolo (parametri lipidici) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere trattati secondo le linee guida cliniche attuali per la gestione dell'iperlipidemia.

#### Reazioni correlate all'infusione e ipersensibilità

Durante l'infusione endovenosa di SYLVANT, le reazioni lievi o moderate possono migliorare in seguito al rallentamento o all'interruzione dell'infusione. Dopo la risoluzione della reazione può essere presa in considerazione la ripresa dell'infusione a velocità inferiore e l'eventuale somministrazione di antistaminici, paracetamolo e corticosteroidi. Nei pazienti che non tollerano l'infusione anche dopo questi interventi la terapia con SYLVANT deve essere interrotta. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che manifestano gravi reazioni di ipersensibilità associate all'infusione (ad es. anafilassi) durante o dopo l'infusione. La gestione delle reazioni da infusione gravi deve essere condotta in base ai segni ed ai sintomi della reazione stessa. Personale e farmaci appropriati devono essere disponibili per il trattamento di una eventuale anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

#### Neoplasie maligne

I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie maligne. Sulla base dell'esperienza limitata con siltuximab i dati attuali non suggeriscono alcun rischio aumentato di neoplasie maligne.

#### Perforazione gastrointestinale

Negli studi clinici con siltuximab è stata riportata perforazione gastrointestinale (GI) sebbene non negli studi nella MCD. Utilizzare con cautela nei pazienti con rischio aumentato di perforazione GI. Valutare tempestivamente i pazienti che presentano sintomi che possono essere associati o possono suggerire perforazione GI.

#### Compromissione epatica

Dopo il trattamento con SYLVANT negli studi clinici, è stato segnalato un aumento transitorio o intermittente, da lieve a moderato, dei livelli di transaminasi epatiche o di altri test di funzionalità epatica, come i livelli della bilirubina. I pazienti trattati con SYLVANT con nota compromissione epatica così come i pazienti con transaminasi elevate o bilirubina elevata devono essere monitorati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi d'interazione.

Da studi preclinici è noto che l'interleuchina-6 (IL-6) riduce l'attività del citocromo P450 (CYP450). Il legame con l' IL-6 biologicamente attiva da parte di siltuximab può causare un aumento del metabolismo dei substrati del CYP450, in quanto l'attività enzimatica del CYP450 si normalizzerà. Di conseguenza, la somministrazione di siltuximab in concomitanza a substrati del CYP450 che hanno un indice terapeutico stretto potenzialmente può modificare gli effetti terapeutici e la tossicità di questi medicinali a causa dell'alterazione delle vie metaboliche del CYP450. Quando si inizia o si interrompe la somministrazione di siltuximab nei pazienti che ricevono in concomitanza medicinali che sono substrati del CYP450 e che hanno un indice terapeutico stretto, si raccomanda di monitorarne l'effetto (ad es. warfarin) o la concentrazione (ad es. ciclosporina o teofillina). La dose del medicinale concomitante deve essere aggiustata come necessario. L'effetto di siltuximab sull'attività enzimatica del CYP450 può persistere per molte settimane dopo l'interruzione della terapia. Il medico prescrittore deve prestare cautela anche quando siltuximab è somministrato in concomitanza a medicinali che sono substrato del CYP3A4 per tutti i casi in cui una diminuzione di efficacia non sia desiderabile (ad es. contraccettivi orali).

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi d'interazione in questa popolazione.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 3 mesi dopo il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

#### Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di siltuximab in donne in gravidanza.

Gli studi con siltuximab sugli animali non hanno mostrato effetti dannosi sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

Siltuximab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Siltuximab deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se il beneficio supera chiaramente il rischio.

Al pari di altre immunoglobuline G (IgG), siltuximab attraversa la placenta, come osservato in studi nelle scimmie. Di conseguenza, i neonati delle donne trattate con siltuximab possono essere esposti ad un rischio aumentato di infezioni e si consiglia cautela nel somministrare vaccini vivi a questi neonati (vedere paragrafo 4.4).

#### Allattamento

Non è noto se siltuximab venga escreto nel latte umano.

Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento al seno o interrompere/sospendere la terapia con siltuximab tenendo conto del beneficio del latte materno per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Gli effetti di siltuximab sulla fertilità non sono stati valutati nell'uomo. I dati non clinici disponibili non suggeriscono un effetto sulla fertilità durante il trattamento con siltuximab (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Siltuximab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse, comparse in > 20% dei pazienti trattati con siltuximab negli studi clinici condotti per la malattia di Castleman, sono state infezioni (incluse le reazioni del tratto respiratorio superiore), prurito, rash, artralgia e diarrea. La reazione avversa più grave associata all'uso di siltuximab è stata la reazione anafilattica.

I dati di tutti i pazienti trattati con siltuximab in monoterapia (n = 370) formano la base complessiva di informazioni per la valutazione della sicurezza.

La Tabella 2 riporta le frequenze delle reazioni avverse identificate in 87 pazienti con MCD (Studio 1, Studio 2 e Studio 3) trattati al dosaggio raccomandato di 11 mg/kg ogni 3 settimane (dettagli riportati nel paragrafo 5.1).

### Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse

La Tabella 2 riporta l'elenco delle reazioni avverse osservate nei pazienti con MCD trattati con siltuximab al dosaggio raccomandato di 11 mg/kg ogni 3 settimane. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni categoria di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti trattati con siltuximab in studi clinici nella MCD<sup>a</sup>**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                                            | <b>Effetto indesiderato</b>                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Frequenza</b>                                                                       |                                                                                           |
| <b><i>Infezioni e infestazioni</i></b>                                                 |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Infezione delle vie respiratorie superiori, infezione del tratto urinario, rinofaringite  |
| <b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>                                   |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Neutropenia, trombocitopenia                                                              |
| <b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>                                         |                                                                                           |
| comune                                                                                 | Reazione anafilattica                                                                     |
| <b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>                              |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Ipertrigliceridemia, iperuricemia                                                         |
| comune                                                                                 | Ipercolesterolemia                                                                        |
| <b><i>Disturbi del sistema nervoso</i></b>                                             |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Vertigini, mal di testa                                                                   |
| <b><i>Disturbi respiratori, toracici o del mediastino</i></b>                          |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Dolore orofaringeo                                                                        |
| <b><i>Patologie vascolari</i></b>                                                      |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Iperensione                                                                               |
| <b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>                                              |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Nausea, dolore addominale, vomito, stipsi, diarrea, reflusso gastroesofageo, ulcere orali |
| <b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>                          |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Rash, prurito, eczema                                                                     |
| <b><i>Disordini muscoloscheletrici e del tessuto connettivo</i></b>                    |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Artralgia, dolori agli arti                                                               |
| <b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>                                              |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Compromissione della funzionalità renale                                                  |
| <b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b> |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Edema localizzato                                                                         |
| <b><i>Esami diagnostici</i></b>                                                        |                                                                                           |
| molto comune                                                                           | Aumento del peso corporeo                                                                 |

<sup>a</sup> Tutti pazienti con CD trattati con siltuximab alla dose raccomandata di 11 mg/kg ogni 3 settimane [(inclusi i pazienti passati dal braccio placebo al braccio con siltuximab) (N = 87)].

### Reazioni correlate all'infusione e di ipersensibilità

Negli studi clinici, siltuximab è stato associato ad una reazione infusione-correlata o di ipersensibilità nel 5,1 % (grave nello 0,8%) dei pazienti trattati con siltuximab in monoterapia.

Nel trattamento a lungo termine di pazienti affetti da MCD con siltuximab al dosaggio raccomandato di 11 mg/kg ogni 3 settimane, le reazioni correlate all'infusione o le reazioni di ipersensibilità si sono verificate con una frequenza del 6,3% (1,3% in caso di reazioni gravi).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non è stato riportato nessun caso di sovradosaggio negli studi clinici. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per qualsiasi segno o sintomo di effetti collaterali e si deve istituire immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, Inibitori delle interleuchine, codice ATC: L04AC11.

#### Meccanismo d'azione

Siltuximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino che forma complessi stabili a elevata affinità con le forme solubili biologicamente attive della IL-6 umana. Siltuximab impedisce il legame della IL-6 umana con i suoi recettori (IL-6R) sia solubili sia legati alla membrana, inibendo così la formazione del complesso esamerico di segnale con gp130 sulla superficie cellulare. Interleuchina-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da vari tipi di cellule, tra cui cellule T e cellule B, linfociti, monociti e fibroblasti, e anche dalle cellule maligne. IL-6 ha dimostrato di essere coinvolta in diversi dei normali processi fisiologici, come l'induzione della secrezione di immunoglobuline, l'avvio della sintesi epatica di proteine della fase acuta, e la stimolazione della proliferazione e differenziazione delle cellule precursori ematopoietiche. La sovrapproduzione di IL-6 nelle malattie infiammatorie croniche e nelle neoplasie maligne è stata correlata all'anemia e alla cachessia ipotizzando un suo ruolo centrale nell'indurre la proliferazione delle plasmacellule e nell'insorgenza delle manifestazioni sistemiche nei pazienti con CD.

#### Effetti farmacodinamici

*In vitro* siltuximab inibisce in modo dose-dipendente la crescita di una linea cellulare di plasmacitoma murino IL-6-dipendente in risposta a IL-6 umana. In colture di cellule di epatoma umano, la produzione stimolata dalla IL-6 della proteina di fase acuta amiloide A è stata inibita da siltuximab in modo dose-dipendente. Analogamente, in colture di cellule di linfoma di Burkitt umano, la produzione di immunoglobulina M in risposta a IL-6 è stata inibita da siltuximab in modo dose-dipendente.

#### Biomarcatori

È dimostrato che IL-6 stimola l'espressione in fase acuta della proteina C-reattiva (PCR). Il meccanismo d'azione di siltuximab consiste nella neutralizzazione dell'attività biologica della IL-6, che può essere indirettamente misurata dalla soppressione della PCR. Il trattamento con siltuximab nella MCD determina riduzioni rapide e prolungate delle concentrazioni di PCR nel siero. La misurazione delle concentrazioni di IL-6 nel siero o nel plasma durante il trattamento non deve essere

usata come marker farmacodinamico, poiché i complessi anticorpo-IL-6 neutralizzati con siltuximab interferiscono con gli attuali metodi immunologici di quantificazione dell'IL-6.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Studio 1*

Uno studio di Fase 2, multinazionale, randomizzato (2:1) in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto per valutare efficacia e sicurezza di siltuximab (11 mg/kg ogni 3 settimane) in confronto a placebo in combinazione con la miglior terapia di supporto in pazienti con MCD. Il trattamento è proseguito fino a fallimento del trattamento (definito come progressione della malattia in base al peggioramento dei sintomi, alla progressione radiologica o al deterioramento del *performance status*) o a tossicità inaccettabile. In totale 79 pazienti con MCD sintomatica sono stati randomizzati e trattati. L'età mediana era di 47 anni (range 20-74) nel braccio siltuximab e di 48 anni (range 27-78) nel braccio placebo. Nel braccio placebo è stato arruolato un numero maggiore di pazienti maschi (85% placebo vs. 56% siltuximab). Il punteggio di *performance status* ECOG (0/1/2) al basale era, rispettivamente, 42%/45%/13% nel braccio siltuximab e 39%/62%/0% nel braccio placebo. Al basale il 55% dei pazienti nel braccio siltuximab e il 65% nel braccio placebo avevano ricevuto precedenti terapie sistemiche per la MCD, e il 30% dei pazienti nel braccio SYLVANT e il 31% nel braccio placebo stavano assumendo corticosteroidi. Il sottotipo istologico era simile in entrambi i bracci di trattamento: 33% sottotipo ialino-vascolare, 23% sottotipo plasmacitico e 44% sottotipo misto. L'*endpoint* primario dello studio era la risposta tumorale e sintomatica duratura, definita come risposta tumorale revisionata in modo indipendente e la risoluzione completa o stabilizzazione dei sintomi della MCD raccolti prospetticamente, per almeno 18 settimane senza fallimento del trattamento.

Nello Studio 1 è stata osservata una differenza statisticamente significativa del tasso di risposta tumorale e sintomatica duratura revisionata in modo indipendente nel braccio siltuximab rispetto al braccio placebo (34% vs. 0%, rispettivamente; IC 95%: 11,1-54,8;  $p = 0,0012$ ). Il tasso di risposta tumorale globale è stato valutato sulla base dei criteri di Cheson modificati sia da una revisione indipendente che dallo sperimentatore.

I principali risultati di efficacia emersi nello Studio 1 sono riassunti nella Tabella 3.

**Tabella 3: Endpoint di efficacia dello studio 1**

| <b>Endpoint di efficacia</b>                                                                                          | <b>siltuximab+BSC*</b>      | <b>Placebo+BSC</b> | <b>valore di P<sup>a</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------|
| <b>Endpoint di efficacia primario</b>                                                                                 |                             |                    |                                |
| Risposta tumorale e sintomatica duratura (revisione indipendente)                                                     | 18/53 (34,0%)               | 0/26 (0%)          | 0,0012                         |
| <b>Endpoint di efficacia secondari</b>                                                                                |                             |                    |                                |
| Risposte tumorale e sintomatica durature (revisione dello sperimentatore)                                             | 24/53 (45,3%)               | 0/26 (0%)          | < 0,0001                       |
| Migliore risposta tumorale (revisione indipendente)                                                                   | 20/53 (37,7%)               | 1/26 (3,8%)        | 0,0022                         |
| Migliore risposta tumorale (valutazione dello sperimentatore)                                                         | 27/53 (50,9%)               | 0/26 (0%)          | < 0,0001                       |
| Tempo al fallimento del trattamento                                                                                   | Non raggiunto               | 134 giorni         | 0,0084; HR 0,418               |
| Incremento di emoglobina > 15 g/L (0,9 mmol/L) alla Settimana 13/ popolazione valutabile per la risposta emoglobinica | 19/31 (61,3%)               | 0/11 (0%)          | 0,0002                         |
| Durata della risposta tumorale e sintomatica (giorni) - revisione indipendente; mediana (min, max)                    | 340 (55; 676) <sup>b</sup>  | N/A <sup>c</sup>   | N/A                            |
| Risposta sintomatica completa duratura <sup>d</sup>                                                                   | 13/53 (24,5%)               | 0/26 (0%)          | 0,0037                         |
| Durata della risposta sintomatica completa duratura (giorni); mediana (min, max)                                      | 472 (169; 762) <sup>e</sup> | N/A                | N/A                            |



- \* Best Supportive Care
- <sup>a</sup> Aggiustato per l'uso di corticosteroidi alla randomizzazione
- <sup>b</sup> Al momento dell'analisi primaria i dati di 19 dei 20 pazienti con risposta tumorale e sintomatica sono stati troncati perchè ancora in risposta
- <sup>c</sup> N/A = "Non applicabile", non ci sono stati pazienti con risposta nel braccio placebo, quindi la durata non è applicabile
- <sup>d</sup> La risposta completa sintomatica è definita come una riduzione del 100% del punteggio al basale complessivo dei sintomi della MCD, che si mantiene per almeno 18 settimane prima del fallimento del trattamento
- <sup>e</sup> I dati di 11 dei 13 pazienti con risposta sintomatica completa sono stati troncati perchè ancora in risposta

Segni e sintomi correlati alla MCD sono stati raccolti prospetticamente. Un punteggio totale di tutti i sintomi (chiamato punteggio complessivo dei sintomi MCD-correlati) è costituito dalla somma dei gradi di gravità (NCI-CTCAE) di segni e sintomi correlati alla MCD [MCD-correlati generali (fatigue, malessere, iperidrosi, sudorazione notturna, febbre, calo ponderale, anoressia, dolore causato dal tumore, dispnea e prurito), fenomeni autoimmuni, ritenzione idrica, neuropatia e disturbi cutanei]. Ad ogni ciclo è stata calcolata la variazione percentuale rispetto al basale di segni e sintomi relativi alla MCD e del punteggio complessivo dei sintomi MCD-correlati. La risposta sintomatica completa era definita come riduzione del 100% del punteggio basale complessivo dei sintomi della MCD, che si mantiene per almeno 18 settimane prima del fallimento del trattamento.

La risposta emoglobinica era definita come la variazione dal basale di  $\geq 15$  g/L (0,9 mmol/L) alla Settimana 13. Una differenza statisticamente significativa nella risposta emoglobinica è stata osservata nel braccio siltuximab rispetto al braccio placebo (61,3% vs. 0% rispettivamente;  $p = 0,0002$ ).

#### Analisi per sottogruppi

Le analisi degli endpoint primario e secondari in vari sottogruppi, che comprendevano età (< 65 anni o  $\geq 65$  anni); razza (bianca e non bianca); regione (Nord America, Europa, Medio-Oriente, e Africa o Asia-Pacifico); uso di corticosteroidi al basale (sì o no); precedente terapia (sì o no); e istologia della MCD (istologia plasmacellulare o mista) hanno coerentemente dimostrato che l'effetto del trattamento era a favore del braccio siltuximab eccetto che per il sottogruppo ialino-vascolare nel quale nessun paziente aveva raggiunto la definizione dell'endpoint primario. Nel sottogruppo ialino-vascolare è stato dimostrato un effetto coerente del trattamento a favore dei pazienti trattati con siltuximab in tutti i principali endpoint secondari. Nella tabella 4 sono riassunti i risultati di efficacia selezionati dallo Studio 1 nel sottogruppo ialino-vascolare.

**Tabella 4: Endpoint di efficacia selezionati per il sottogruppo ialino-vascolare dallo studio 1**

| Endpoint di efficacia                                                                                                 | Siltuximab+BSC* | Placebo+BSC | 95% IC <sup>a</sup>       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|---------------------------|
| <b>Endpoint primario di efficacia</b>                                                                                 |                 |             |                           |
| Risposta tumorale e sintomatica duratura (revisione indipendente)                                                     | 0/18 (0%)       | 0/8 (0%)    | (N/A; N/A) <sup>b</sup>   |
| <b>Endpoint secondari di efficacia</b>                                                                                |                 |             |                           |
| Risposta tumorale e sintomatica duratura (revisione dello sperimentatore)                                             | 3/18 (16,7%)    | 0/8 (0%)    | (-25,7; 55,9)             |
| Migliore risposta tumorale (revisione indipendente)                                                                   | 1/18 (5,6%)     | 1/8 (12,5%) | (-46,7; 35,3)             |
| Migliore risposta tumorale (valutazione dello sperimentatore)                                                         | 4/18 (22,2%)    | 0/8 (0%)    | (-20,3; 60,6)             |
| Tempo al fallimento del trattamento                                                                                   | 206 giorni      | 70 giorni   | (0,17; 1,13) <sup>c</sup> |
| Incremento di emoglobina > 15 g/L (0,9 mmol/L) alla Settimana 13/ popolazione valutabile per la risposta emoglobinica | 3/7 (42,9%)     | 0/4 (0%)    | (-22,7; 83,7)             |
| Risposta sintomatica completa e duratura <sup>d</sup>                                                                 | 3/18 (16,7%)    | 0/8 (0%)    | (-25,7; 55,9)             |

\* Best Supportive Care

<sup>a</sup> intervallo di confidenza al 95% per la differenza nelle percentuali

<sup>b</sup> N/A = "Non applicabile", non ci sono stati pazienti con risposta quindi 95% IC non è applicabile

<sup>c</sup> intervallo di confidenza al 95% per l'hazard ratio

<sup>d</sup> La risposta completa sintomatica è definita come una riduzione del 100% del punteggio complessivo dei sintomi della MCD al basale, che si mantiene per almeno 18 settimane prima del fallimento del trattamento

### *Studio 2*

In aggiunta a quelli dello Studio 1, sono disponibili i dati di efficacia di uno studio di Fase 1 a braccio singolo in pazienti con CD (Studio 2). In questo studio 37 pazienti con CD (35 pazienti con MCD) sono stati trattati con siltuximab. Nei 16 pazienti con MCD trattati con 11 mg/kg ogni 3 settimane, il tasso di risposta tumorale globale secondo la revisione indipendente è stato del 43,8% con il 6,3% di risposta completa. Tutte le risposte tumorali sono durate per > 18 settimane. In questo studio, 16 dei 35 pazienti con MCD erano del sottogruppo ialino-vascolare; il 31% di questi pazienti aveva una risposta radiologica basata su una valutazione indipendente e l'88% mostrava risposta di beneficio clinico come definito nel protocollo.

### *Studio 3*

Uno Studio di Fase 2 in aperto, multicentrico, non randomizzato ha valutato la sicurezza e l'efficacia del trattamento prolungato con siltuximab in 60 pazienti affetti da MCD precedentemente arruolati nello Studio 1 (41 pazienti) o nello Studio 2 (19 pazienti). La durata media del trattamento con siltuximab è stata di 5,52 anni (intervallo: da 0,8 a 10,8 anni); oltre il 50% dei pazienti ha ricevuto il trattamento con siltuximab per  $\geq 5$  anni. Dopo una media di 6 anni di follow-up, nessuno dei 60 pazienti è deceduto e il mantenimento del controllo della malattia è stato dimostrato in 58 su 60 pazienti.

### Massima dose totale negli studi clinici

La massima dose totale di siltuximab sino ad oggi somministrata in un qualsiasi studio clinico è stata di 2.190 mg (11 mg/kg).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con siltuximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Castleman (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo la prima somministrazione di siltuximab (dosi comprese tra 0,9 e 15 mg/kg), l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e la concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) sono aumentate in maniera proporzionale alla dose e la *clearance* (CL) è stata indipendente dalla dose. In seguito alla somministrazione di una singola dose al regime raccomandato (11 mg/kg ogni 3 settimane), la *clearance* è stata  $3,54 \pm 0,44$  mL/kg/die e l'emivita  $16,3 \pm 4,2$  giorni. Dopo somministrazioni ripetute alla dose raccomandata, la *clearance* di siltuximab è risultata essere tempo-indipendente, e l'accumulo sistemico è stato moderato (indice 1,7). In accordo con l'emivita dopo la prima dose, le concentrazioni sieriche hanno raggiunto i livelli di *steady-state* alla sesta infusione (intervalli di 3 settimane), con concentrazioni medie ( $\pm$ DS) di picco e di valle rispettivamente di  $332 \pm 139$  e  $84 \pm 66$  mcg/mL.

### Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche esiste un potenziale per la generazione di anticorpi anti-farmaco (immunogenicità). L'immunogenicità di siltuximab è stata valutata utilizzando metodi immunoenzimatici (EIA) leganti l'antigene (*antigen-bridging*) e basati su metodi immunoenzimatici di elettrochemiluminescenza (ECLIA).

Negli studi clinici, sia quelli in monoterapia sia in combinazione, erano disponibili campioni da un totale di 432 pazienti per il test degli anticorpi anti-siltuximab, con 189 pazienti testati con almeno un campione con il saggio ECLIA per la valutazione della tolleranza al medicinale. La percentuale di incidenza della comparsa di anticorpi anti-siltuximab rilevabili è stata dello 0,9% (4/432) globale e del 2,1% (4/189) nei pazienti con almeno un campione testato con il saggio ECLIA per la valutazione della tolleranza al medicinale. Ulteriori analisi di immunogenicità sono state condotte su tutti i campioni positivi dei 4 pazienti con anticorpi anti-siltuximab rilevabili. Nessuno di questi pazienti ha mostrato di avere anticorpi neutralizzanti. Nei pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-siltuximab non c'è stata alcuna evidenza di sicurezza o efficacia alterata.

### Popolazioni speciali

Analisi di farmacocinetica su popolazioni di diversi studi sono state condotte utilizzando i dati di 378 pazienti affetti da varie condizioni che hanno ricevuto siltuximab in monoterapia a dosi comprese tra 0,9 e 15 mg/kg. Nelle analisi sono stati valutati gli effetti di differenti covariate sulla farmacocinetica di siltuximab.

La *clearance* di siltuximab aumenta con l'aumentare del peso corporeo; tuttavia non è richiesto un aggiustamento della dose poiché la posologia è espressa in mg/kg. I seguenti fattori non hanno mostrato alcun effetto clinico sulla *clearance* di siltuximab: sesso, età ed etnia. L'effetto dello stato anticorpale anti-siltuximab non è stato esaminato, poiché il numero dei pazienti positivi agli anticorpi anti-siltuximab era insufficiente.

### *Pazienti anziani*

La farmacocinetica di popolazione di siltuximab è stata analizzata per valutare gli effetti delle caratteristiche demografiche. I risultati non hanno mostrato alcuna differenza significativa nella farmacocinetica di siltuximab nei pazienti con età superiore a 65 anni rispetto ai pazienti con età uguale o inferiore ai 65 anni.

### *Compromissione renale*

Non sono stati condotti studi specifici sull'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di siltuximab. Non c'è stato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di siltuximab nei pazienti con una *clearance* della creatinina calcolata  $\geq 12$  mL/min al basale. Quattro pazienti con grave compromissione renale (con *clearance* della creatinina da 12 a 30 mL/min) sono stati inclusi nella valutazione.

### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi specifici sull'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di siltuximab. Non c'è stato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di siltuximab nei pazienti con valori al basale di alanina aminotransferasi pari fino a 3,7 volte il limite superiore della norma, di albumina compresi tra 15 e 58 g/L e di bilirubina al basale compresi tra 1,7 e 42,8 mg/dL.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di siltuximab non sono state stabilite in pazienti pediatrici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicologia con dosi ripetute di siltuximab condotti in scimmie *cynomolgus* giovani alle dosi di 9,2 mg/kg/settimana e 46 mg/kg/settimana (dosi fino a 22 volte superiore l'esposizione rispetto ai pazienti che ricevono 11 mg/kg ogni 3 settimane) non hanno mostrato segni indicativi di tossicità. È stata osservata una leggera riduzione della risposta anticorpale dipendente dai linfociti T e della dimensione dei centri germinali splenici in seguito all'immunizzazione con *Keyhole limpet hemocyanin* (KLH) che sono state considerate come risposte farmacologiche dell'inibizione dell'IL-6 e non come segni con significato tossicologico.

Siltuximab (9,2 e 46 mg/kg/settimana) non ha prodotto alcuna tossicità dell'apparato riproduttivo in scimmie *cynomolgus*. In topi a cui è stato somministrato un anticorpo monoclonale anti-IL-6 murina per via sottocutanea, non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile e femminile.

Durante uno studio sullo sviluppo embrionale-fetale dove siltuximab è stato somministrato per via endovenosa a scimmie *cynomolgus* gravide (giorno di gestazione 20-118) alle dosi di 9,2 e 46 mg/kg/settimana, non è stata osservata tossicità materna o fetale correlata a siltuximab. Siltuximab attraversa la placenta durante la gravidanza per cui le concentrazioni sieriche fetali di siltuximab al giorno 140 di gestazione (GD 140) erano simili a quelle materne. L'esame istopatologico dei tessuti linfoidi di feti al GD140 non ha mostrato anomalie morfologiche nello sviluppo del sistema immunitario.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con siltuximab nei roditori. Evidenze provenienti dagli studi condotti con siltuximab e altri inibitori di IL-6 suggeriscono che il potenziale di siltuximab di causare cancerogenesi è basso. Tuttavia, ci sono anche evidenze che suggeriscono che l'inibizione di IL-6 può sopprimere la risposta immunitaria e la sorveglianza immunologica e diminuire le difese contro tumori esistenti. Pertanto, non può essere totalmente escluso un aumento della suscettibilità a tumori specifici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina  
Istidina cloridrato monoidrato  
Polisorbato 80  
Saccarosio

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

4 anni

#### Dopo la ricostituzione e la diluizione

È stata dimostrata stabilità chimica e fisica durante l'uso fino a 8 ore a temperatura ambiente (vedere paragrafo 6.6).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione del prodotto durante l'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 8 mL di vetro Tipo 1 con tappo di materiale elastomero e capsula di alluminio con sigillo a strappo contenente 100 mg di siltuximab. Confezione da 1 flaconcino.

#### SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 30 mL di vetro Tipo 1 con tappo di materiale elastomero e capsula di alluminio con sigillo a strappo contenente 400 mg di siltuximab. Confezione da 1 flaconcino.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo medicinale è solamente per uso singolo.

- Utilizzare tecnica asettica

- Calcolare la dose, il volume totale della soluzione ricostituita di SYLVANT necessaria, e il numero di flaconcini necessari. Per la preparazione si raccomanda di utilizzare un ago di calibro 21-gauge 1½ inch (38 mm). Le sacche per l'infusione (250 mL) devono contenere Destrosio 5% ed essere prodotte in polivinilcloruro (PVC), o poliolefina (PO), o polipropilene (PP) o polietilene (PE). In alternativa possono essere usati flaconi in PE.
- Portare i flaconcini di SYLVANT a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C), in circa 30 minuti. SYLVANT deve rimanere a temperatura ambiente per tutta la durata della preparazione.

Ogni flaconcino 100 mg deve essere ricostituito con 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili monouso per giungere ad una soluzione di 20 mg/mL.

Ogni flaconcino 400 mg deve essere ricostituito con 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili monouso per giungere ad una soluzione di 20 mg/mL.

- Ruotare piano (NON AGITARE O SCUOTERE VIGOROSAMENTE O USARE IL VORTEX) il flaconcino con la soluzione ricostituita per aiutare a sciogliere la polvere. Non rimuovere il contenuto fino a quando tutta la polvere si sia dissolta completamente. La polvere deve dissolversi in meno di 60 minuti. Ispezionare il flaconcino per controllare l'assenza di materiale particolato e alterazioni del colore prima della preparazione della dose. Non usare se la soluzione è visibilmente opaca o se sono presenti particelle estranee e/o alterazioni del colore della soluzione.
- Diluire il volume totale della soluzione ricostituita in 250 mL con Destrosio 5% sterile, prelevando dalla sacca di Destrosio 5% da 250 mL un volume pari al volume di SYLVANT ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di SYLVANT alla sacca di infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente.
- La soluzione ricostituita non deve essere conservata per più di 2 ore prima di essere aggiunta nella sacca da infusione. L'infusione deve essere completata entro 6 ore dall'aggiunta della soluzione ricostituita nella sacca da infusione. Somministrare la soluzione diluita nell'arco di 1 ora utilizzando materiale per la somministrazione rivestito in PVC, o poliuretano (PU) o PE, contenente un filtro in linea di polietersulfone (PES) da 0,2 micron. SYLVANT non contiene conservanti, pertanto non conservare nessuna quantità inutilizzata della soluzione di infusione per un eventuale riutilizzo.
- Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la somministrazione concomitante di SYLVANT con altri medicinali. Non praticare l'infusione di SYLVANT nella stessa linea endovenosa contemporaneamente con altre sostanze.
- Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
EU/1/14/928/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 Maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 2 aprile 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)  
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL  
RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Janssen Biotech Inc.  
200 Great Valley Parkway  
Malvern  
Pensilvania  
19355  
Stati Uniti

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Co. Cork  
Irlanda

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED  
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.



Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

| Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Termine                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deve essere condotto un registro per raccogliere le informazioni sui pazienti con malattia di Castleman, che sono candidati per ricevere Sylvant o che sono già in trattamento con Sylvant. Il registro deve essere continuato sino al raggiungimento di 100 pazienti o al raggiungimento dei 5 anni, qualunque sia maggiore. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i dati in forma tabellare al CHMP ogni 12 mesi in linea con il rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) includendo i dati solo per quei pazienti che sono candidati al trattamento con siltuximab. | Protocollo:<br>31/12/2014<br><br>Primo aggiornamento in forma tabellare:<br>30/11/2015 (allineato con il ciclo di PSUR atteso) |

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

### CARTONE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione  
siltuximab

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di siltuximab. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.

Ogni flaconcino contiene 400 mg di siltuximab. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Infusione endovenosa dopo ricostituzione e diluizione.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

#### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

#### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apportare il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

SYLVANT 100 mg polvere per concentrato  
SYLVANT 400 mg polvere per concentrato  
siltuximab  
EV

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **SYLVANT 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

siltuximab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è SYLVANT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SYLVANT
3. Come usare SYLVANT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SYLVANT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è SYLVANT e a cosa serve**

##### **Che cos'è SYLVANT**

SYLVANT è un medicinale che contiene il principio attivo siltuximab.

Siltuximab è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata) che lega selettivamente un antigene (una proteina bersaglio) presente nell'organismo chiamato interleuchina-6 (IL-6).

##### **A cosa serve SYLVANT**

SYLVANT è utilizzato per il trattamento della malattia di Castleman multicentrica (MCD) in pazienti adulti che non hanno infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da herpesvirus-8 umano (HHV-8).

La malattia di Castleman multicentrica causa la crescita di tumori benigni nei linfonodi del corpo. I sintomi della malattia possono includere stanchezza, sudorazione notturna, formicolii e perdita di appetito.

##### **Come agisce SYLVANT**

I pazienti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) producono troppa IL-6 e si pensa che questo contribuisca alla crescita anomala di alcune cellule nei linfonodi. Siltuximab, attraverso il legame con IL-6, inibisce la sua attività e ferma la crescita anomala delle cellule. Questa azione aiuta a ridurre la dimensione dei linfonodi colpiti, fatto che a sua volta riduce i sintomi della malattia e dovrebbe aiutarla a svolgere le sue normali attività quotidiane.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare SYLVANT**

##### **Non usi SYLVANT**

Se è gravemente allergico a siltuximab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).



## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare SYLVANT:

- se ha un'infezione in corso, poiché SYLVANT potrebbe diminuire la sua capacità di avvertire o combattere le infezioni e le infezioni potrebbero peggiorare.
- se deve ricevere una vaccinazione o potrebbe averne bisogno in un prossimo futuro, poiché alcuni vaccini non devono essere somministrati con SYLVANT.
- se ha un livello elevato di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia), poiché SYLVANT può aumentare questo livello. Il medico può prescrivere dei farmaci per correggere questa condizione.
- se soffre di una condizione come ulcera allo stomaco o diverticolite che possono aumentare il rischio di lacerazione dello stomaco o dell'intestino (perforazione gastrointestinale). Segni dello sviluppo della lacerazione includono peggioramento del mal di stomaco, sensazione di malessere (nausea), variazioni dell'abituale funzionamento dell'intestino e febbre – se manifesta una qualsiasi di queste condizioni, contatti subito il medico.
- se ha malattie epatiche o si riscontrano alterazioni nei test di funzionalità epatica eseguiti sul sangue. Il suo medico controllerà lei e la funzionalità del suo fegato.

Se una delle condizioni sopra citate la riguardano (o non ne è sicuro), ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima che le sia somministrato SYLVANT.

## **Reazioni allergiche**

Informi il medico immediatamente se dovesse avere una reazione allergica grave durante o dopo l'infusione. I segni includono: difficoltà a respirare, senso di costrizione al torace, respiro sibilante, gravi capogiri o sensazione di testa leggera, gonfiore delle labbra o eruzione cutanea.

## **Infezioni**

Durante il trattamento con SYLVANT può avere una maggiore suscettibilità alle infezioni.

Queste infezioni possono anche essere gravi, come la polmonite o l'infezione del sangue (chiamata "sepsi").

Informi subito il medico se nota i segni di un'infezione durante il trattamento con SYLVANT. Questi segni comprendono:

tosse, sintomi simil-influenzali, malessere, pelle arrossata o calda, febbre.

È possibile che il medico interrompa subito il trattamento con SYLVANT.

## **Bambini e adolescenti**

Non è noto se SYLVANT sia sicuro ed efficace nei bambini e negli adolescenti, pertanto SYLVANT non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

## **Altri medicinali e SYLVANT**

Informi il medico o il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- teofillina, usata per l'asma
- warfarin, un anticoagulante
- ciclosporina, usata durante e dopo i trapianti d'organo
- contraccettivi orali, usati per prevenire una gravidanza.

Se una delle condizioni sopra riportate si riferisce a lei (o non è sicuro), ne parli con il medico o il farmacista, prima che le sia somministrato SYLVANT.

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

- L'uso di SYLVANT non è raccomandato durante la gravidanza. Non sono noti gli effetti di SYLVANT sul bambino o sulle donne in gravidanza o che allattano.

- Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con SYLVANT e per 3 mesi dopo la fine del trattamento. Durante questo periodo deve utilizzare un adeguato metodo contraccettivo.
- In alcuni casi, se è in gravidanza e necessita di un trattamento per MCD, il medico deciderà se i benefici dell'assunzione di SYLVANT per la sua salute superino i possibili rischi per il bambino che porta in grembo, inclusi un aumento del rischio di infezione e l'uso di alcuni vaccini nei bambini nati da madri esposte a SYLVANT in gravidanza.
- Non è noto se SYLVANT passi nel latte materno. Si consulti con il medico per decidere se deve continuare ad assumere SYLVANT o allattare al seno ed interrompere SYLVANT.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che SYLVANT possa esercitare un effetto sulla capacità di guidare veicoli andare in bicicletta o sull'uso di strumenti o macchinari.

## **3. Come usare SYLVANT**

SYLVANT le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere, solamente presso un ospedale o una clinica.

- La dose raccomandata è 11 milligrammi/chilogrammo di peso corporeo somministrata una volta ogni 3 settimane.
- SYLVANT viene somministrato come "infusione endovenosa" (una fleboclisi in una vena, generalmente nel braccio).
- La somministrazione è lenta, della durata di 1 ora.
- Durante l'infusione con SYLVANT sarà monitorata l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.
- Riceverà il trattamento fino a quando lei e il medico concorderete che lei non trarrà più beneficio dal trattamento.

### **Se le viene somministrato più SYLVANT di quanto dovrebbe ricevere**

Poiché questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere, è improbabile che riceva più farmaco del dovuto. Se ritiene di aver ricevuto troppo SYLVANT, informi subito il medico o l'infermiere. Non è noto quali potrebbero essere gli effetti indesiderati per aver ricevuto troppo SYLVANT.

### **Se interrompe il trattamento con SYLVANT**

Non dovrebbe smettere di assumere SYLVANT senza prima averne discusso con il suo medico.

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con SYLVANT si possono verificare i seguenti effetti indesiderati.

### **Informi subito il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento:**

**Comune** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- reazione allergica grave: i segni possono essere difficoltà a respirare, senso di costrizione al torace, respiro sibilante, gravi capogiri o sensazione di testa leggera, gonfiore delle labbra o eruzione cutanea.

**Altri effetti comprendono:**

Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

**Molto comuni** (può interessare più di 1 paziente su 10):

- riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (neutropenia)
- riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- prurito
- rash, prurito della pelle (eczema)
- alti livelli di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia)
- livelli elevati di 'acido urico' nel sangue che possono causare gotta
- anormalità del test di funzionalità renale
- gonfiore alle braccia, alle gambe, al collo o al viso
- aumento della pressione sanguigna
- infezioni respiratorie, come quelle del naso, dei seni o della gola
- infezioni del tratto urinario
- raffreddore
- mal di gola
- dolore o fastidio allo stomaco, stipsi, diarrea, bruciore di stomaco, ulcere (afte) in bocca, nausea, vomito
- vertigini
- mal di testa
- dolore alle articolazioni, alle braccia o alle gambe
- aumento di peso

**Comuni** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- elevato livello di colesterolo nel sangue

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SYLVANT**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se vede particelle opache o estranee e/o se la soluzione appare con un'alterazione del colore dopo la ricostituzione.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene SYLVANT**

- Il principio attivo è siltuximab. Ogni flaconcino monouso contiene 100 mg di siltuximab. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e saccarosio.

**Descrizione dell'aspetto di SYLVANT e contenuto della confezione**

- SYLVANT è fornito in un flaconcino di vetro contenente una polvere bianca per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
- SYLVANT è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Paesi Bassi

**Produttore**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Olanda

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale è monouso.

1. Utilizzare tecnica asettica
2. Calcolare la dose, il volume totale della soluzione ricostituita di SYLVANT necessaria, e il numero di flaconcini necessari. Per la preparazione si raccomanda di utilizzare un ago di calibro 21-gauge 1½ inch (38 mm). Le sacche per l'infusione (250 mL) devono contenere Destrosio 5% ed essere prodotte in polivinilcloruro (PVC), o poliolefina (PO), o polipropilene (PP) o polietilene (PE). In alternativa possono essere usati flaconi in PE.
3. Portare i flaconcini di SYLVANT a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C), in circa 30 minuti. SYLVANT deve rimanere a temperatura ambiente per tutta la durata della preparazione. Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 5,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili monouso per giungere ad una soluzione di 20 mg/mL.
4. Ruotare piano (NON AGITARE O SCUOTERE VIGOROSAMENTE O USARE IL VORTEX) il flaconcino con la soluzione ricostituita per aiutare a sciogliere la polvere. Non rimuovere il contenuto fino a quando tutta la polvere si sia dissolta completamente. La polvere deve dissolversi in meno di 60 minuti. Ispezionare il flaconcino per controllare l'assenza di materiale particolato e alterazioni del colore prima della preparazione della dose. Non usare se la soluzione è visibilmente opaca o se sono presenti particelle estranee e/o alterazioni del colore della soluzione.
5. Diluire il volume totale della soluzione ricostituita a 250 mL con Destrosio 5% sterile, prelevando dalla sacca di Destrosio 5% da 250 mL un volume pari al volume di SYLVANT ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di SYLVANT alla sacca di infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente.
6. La soluzione ricostituita non deve essere conservata per più di 2 ore prima di essere aggiunta nella sacca da infusione. L'infusione deve essere completata entro 6 ore dall'aggiunta della soluzione ricostituita nella sacca da infusione. Somministrare la soluzione diluita durante un periodo di 1 ora utilizzando materiale per la somministrazione rivestito in PVC o poliuretano

(PU) o PE, contenente un filtro in linea di polietersulfone (PES) da 0,2 micron. SYLVANT non contiene conservanti, pertanto non conservare nessuna quantità inutilizzata della soluzione di infusione per un eventuale riutilizzo.

7. Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la somministrazione concomitante di SYLVANT con altri medicinali. Non praticare l'infusione di SYLVANT nella stessa linea endovenosa contemporaneamente con altre sostanze.
8. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **SYLVANT 400 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione**

siltuximab

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è SYLVANT e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SYLVANT
3. Come usare SYLVANT
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SYLVANT
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è SYLVANT e a cosa serve**

##### **Che cos'è SYLVANT**

SYLVANT è un medicinale che contiene il principio attivo siltuximab.

Siltuximab è un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata) che lega selettivamente un antigene (una proteina bersaglio) presente nell'organismo chiamato interleuchina-6 (IL-6).

##### **A cosa serve SYLVANT**

SYLVANT è utilizzato per il trattamento della malattia di Castleman multicentrica (MCD) in pazienti adulti che non hanno infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da herpesvirus-8 umano (HHV-8).

La malattia di Castleman multicentrica causa la crescita di tumori benigni nei linfonodi del corpo. I sintomi della malattia possono includere stanchezza, sudorazione notturna, formicolii e perdita di appetito.

##### **Come agisce SYLVANT**

I pazienti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) producono troppa IL-6 e si pensa che questo contribuisca alla crescita anomala di alcune cellule nei linfonodi. Siltuximab, attraverso il legame con IL-6, inibisce la sua attività e ferma la crescita anomala delle cellule. Questa azione aiuta a ridurre la dimensione dei linfonodi colpiti, fatto che a sua volta riduce i sintomi della malattia e dovrebbe aiutarla a svolgere le sue normali attività quotidiane.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare SYLVANT**

##### **Non usi SYLVANT**

Se è gravemente allergico a siltuximab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare SYLVANT:

- se ha un'infezione in corso, poiché SYLVANT potrebbe diminuire la sua capacità di avvertire o combattere le infezioni e le infezioni potrebbero peggiorare.
- se deve ricevere una vaccinazione o potrebbe averne bisogno in un prossimo futuro, poiché alcuni vaccini non devono essere somministrati con SYLVANT.
- se ha un livello elevato di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia), poiché SYLVANT può aumentare questo livello. Il medico può prescrivere dei farmaci per correggere questa condizione.
- se soffre di una condizione come ulcera allo stomaco o diverticolite che possono aumentare il rischio di lacerazione dello stomaco o dell'intestino (perforazione gastrointestinale). Segni dello sviluppo della lacerazione includono peggioramento del mal di stomaco, sensazione di malessere (nausea), variazioni dell'abituale funzionamento dell'intestino e febbre – se manifesta una qualsiasi di queste condizioni, contatti subito il medico.
- se ha malattie epatiche o si riscontrano alterazioni nei test di funzionalità epatica sul sangue. Il suo medico controllerà lei e la funzionalità del suo fegato.

Se una delle condizioni sopra citate la riguardano (o non ne è sicuro), ne parli con il medico, con il farmacista o con l'infermiere prima che le sia somministrato SYLVANT.

## **Reazioni allergiche**

Informi il medico immediatamente se dovesse avere una reazione allergica grave durante o dopo l'infusione. I segni includono: difficoltà a respirare, senso di costrizione al torace, respiro sibilante, gravi capogiri o sensazione di testa leggera, gonfiore delle labbra o eruzione cutanea.

## **Infezioni**

Durante il trattamento con SYLVANT può avere una maggiore suscettibilità alle infezioni.

Queste infezioni possono anche essere gravi, come la polmonite o l'infezione del sangue (chiamata "sepsi").

Informi subito il medico se nota i segni di un'infezione durante il trattamento con SYLVANT. Questi segni comprendono:

tosse, sintomi simil-influenzali, malessere, pelle arrossata o calda, febbre.

È possibile che il medico interrompa subito il trattamento con SYLVANT.

## **Bambini e adolescenti**

Non è noto se SYLVANT sia sicuro ed efficace nei bambini e negli adolescenti, pertanto SYLVANT non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

## **Altri medicinali e SYLVANT**

Informi il medico o il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- teofillina, usata per l'asma
- warfarin, un anticoagulante
- ciclosporina, usata durante e dopo i trapianti d'organo
- contraccettivi orali, usati per prevenire una gravidanza.

Se una delle condizioni sopra riportate si riferisce a lei (o non è sicuro), ne parli con il medico o il farmacista, prima che le sia somministrato SYLVANT.

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima che le venga somministrato questo medicinale.

- L'uso di SYLVANT non è raccomandato durante la gravidanza. Non sono noti gli effetti di SYLVANT sul bambino o sulle donne in gravidanza o che allattano.

- Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con SYLVANT e per 3 mesi dopo la sospensione del trattamento. Durante questo periodo deve usare un adeguato metodo contraccettivo.
- In alcuni casi, se è in gravidanza e necessita di un trattamento per MCD, il medico deciderà se i benefici dell'assunzione di SYLVANT per la sua salute superino i possibili rischi per il bambino che porta in grembo, inclusi un aumento del rischio di infezione e l'uso di alcuni vaccini nei bambini nati da madri esposte a SYLVANT in gravidanza.
- Non è noto se SYLVANT passi nel latte materno. Si consulti con il medico per decidere se deve continuare ad assumere SYLVANT o allattare al seno ed interrompere SYLVANT.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che SYLVANT possa esercitare un effetto sulla capacità di guidare veicoli andare in bicicletta o sull'uso di strumenti o macchinari.

## **3. Come usare SYLVANT**

SYLVANT le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere, solamente presso un ospedale o una clinica.

- La dose raccomandata è 11 milligrammi/chilogrammo di peso corporeo somministrata una volta ogni 3 settimane.
- SYLVANT viene somministrato come "infusione endovenosa" (una fleboclisi in una vena, generalmente nel braccio).
- La somministrazione è lenta, della durata di 1 ora.
- Durante l'infusione con SYLVANT sarà monitorata l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.
- Riceverà il trattamento fino a quanto lei e il medico concorderete che lei non trarrà più beneficio dal trattamento.

### **Se le viene somministrato più SYLVANT di quanto dovrebbe ricevere**

Poiché questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere, è improbabile che riceva più farmaco del dovuto. Se ritiene di aver ricevuto troppo SYLVANT, informi subito il medico o l'infermiere. Non è noto quali potrebbero essere gli effetti indesiderati per aver ricevuto troppo SYLVANT.

### **Se interrompe il trattamento con SYLVANT**

Non dovrebbe smettere di assumere SYLVANT senza prima averne discusso con il suo medico.

Se ha qualsiasi altro dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Con SYLVANT si possono verificare i seguenti effetti indesiderati.

**Informi subito il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati, perché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento:**

**Comune** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- reazione allergica grave: i segni possono essere difficoltà a respirare, senso di costrizione al torace, respiro sibilante, gravi capogiri o sensazione di testa leggera, gonfiore delle labbra o eruzione cutanea.



**Altri effetti comprendono:**

Consulti il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

**Molto comuni** (può interessare più di 1 paziente su 10):

- riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (neutropenia)
- riduzione del numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- prurito
- rash , prurito della pelle (eczema)
- alti livelli di grassi nel sangue (ipertrigliceridemia)
- livelli elevati di 'acido urico' nel sangue che possono causare gotta
- anormalità del test di funzionalità renale
- gonfiore alle braccia, alle gambe, al collo o al viso
- aumento della pressione sanguigna
- infezioni respiratorie, come quelle del naso, dei seni o della gola
- infezioni del tratto urinario
- raffreddore
- mal di gola
- dolore o fastidio allo stomaco, stipsi, diarrea, bruciore di stomaco, ulcere (afte) in bocca, nausea, vomito
- vertigini
- mal di testa
- dolore alle articolazioni, alle braccia e alle gambe
- aumento di peso

**Comuni** (può interessare fino a 1 paziente su 10):

- elevato livello di colesterolo nel sangue

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare SYLVANT**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare il medicinale se vede particelle opache o estranee e/o se la soluzione appare con un'alterazione del colore dopo la ricostituzione.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene SYLVANT**

- Il principio attivo è siltuximab. Ogni flaconcino monouso contiene 400 mg siltuximab. Dopo la ricostituzione la soluzione contiene 20 mg di siltuximab per mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, polisorbato 80 e saccarosio.

**Descrizione dell'aspetto di SYLVANT e contenuto della confezione**

- SYLVANT è fornito in un flaconcino di vetro contenente una polvere bianca per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
- SYLVANT è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Recordati Netherlands B.V.  
Beechavenue 54,  
1119PW Schiphol-Rijk  
Paesi Bassi

**Produttore**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Olanda

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Questo medicinale è monouso.

1. Utilizzare tecnica asettica
2. Calcolare la dose, il volume totale della soluzione ricostituita di SYLVANT necessaria, e il numero di flaconcini necessari. Per la preparazione si raccomanda di utilizzare un ago di calibro 21-gauge 1½ inch (38 mm). Le sacche per l'infusione (250 mL) devono contenere Destrosio 5% ed essere prodotte in polivinilcloruro (PVC), o poliolefina (PO) o polipropilene (PP) o polietilene (PE). In alternativa possono essere usati flaconi in PE.
3. Portare i flaconcini di SYLVANT a temperatura ambiente (da 15°C a 25°C), in circa 30 minuti. SYLVANT deve rimanere a temperatura ambiente per tutta la durata della preparazione. Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 20,0 mL di acqua per preparazioni iniettabili monouso per giungere ad una soluzione di 20 mg/mL.
4. Ruotare piano (NON AGITARE O SCUOTERE VIGOROSAMENTE O USARE IL VORTEX) il flaconcino con la soluzione ricostituita per aiutare a sciogliere la polvere. Non rimuovere il contenuto fino a quando tutta la polvere si sia dissolta completamente. La polvere deve dissolversi in meno di 60 minuti. Ispezionare il flaconcino per controllare l'assenza di materiale particolato e alterazioni del colore prima della preparazione della dose. Non usare se la soluzione è visibilmente opaca o se sono presenti particelle estranee e/o alterazioni del colore della soluzione.
5. Diluire il volume totale della soluzione ricostituita a 250 mL con Destrosio 5% sterile, prelevando dalla sacca di Destrosio 5% da 250 mL un volume pari al volume di SYLVANT ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di SYLVANT alla sacca di infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente.
6. La soluzione ricostituita non deve essere conservata per più di 2 ore prima di essere aggiunta nella sacca da infusione. L'infusione deve essere completata entro 6 ore dall'aggiunta della soluzione ricostituita nella sacca da infusione. Somministrare la soluzione diluita durante un

periodo di 1 ora utilizzando materiale per la somministrazione rivestito in PVC o poliuretano (PU), o PE, contenente un filtro in linea di polietersulfone (PES) da 0,2 micron. SYLVANT non contiene conservanti, pertanto non conservare nessuna quantità inutilizzata della soluzione di infusione per un eventuale riutilizzo.

7. Non sono stati condotti studi di compatibilità fisica o biochimica per valutare la somministrazione concomitante di SYLVANT con altri medicinali. Non praticare l'infusione di SYLVANT nella stessa linea endovenosa contemporaneamente con altre sostanze.
8. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.