

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
SYLVANT 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis, de utilização única, contém 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.

### SYLVANT 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis, de utilização única contém 400 mg de pó para concentrado para solução para perfusão de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.

O siltuximab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1κ (IgG1κ) quimérico (homem-murino) produzido em linhas celulares do ovário de hamster chinês (CHO) através de tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

O produto consiste num pó branco liofilizado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

SYLVANT é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Castleman multicêntrica (DCM) que são negativos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e para o herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8).

### 4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde qualificado e sob supervisão médica apropriada.

#### Posologia

A dose recomendada de siltuximab é de 11 mg/kg, administrada durante 1 hora, na forma de perfusão intravenosa, em intervalos de 3 semanas até falência do tratamento.

#### *Critérios de tratamento*

Devem ser realizadas análises laboratoriais hematológicas antes de cada dose de tratamento com SYLVANT durante os primeiros 12 meses e, seguidamente, em cada três ciclos de tratamento. Antes

da administração da perfusão, o prescritor deve ponderar diferir o tratamento se os critérios de tratamento incluídos na Tabela 1 não forem cumpridos. Não é recomendada redução da dose.

**Tabela 1: Critérios de tratamento**

Parâmetro laboratorial	Requisitos antes da primeira administração de SYLVANT	Critérios para recomeço do tratamento
Contagem de neutrófilos absoluta	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Contagem de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina <sup>a</sup>	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/l)}$

<sup>a</sup> SYLVANT pode aumentar os níveis de hemoglobina nos doentes com DCM

O tratamento com SYLVANT deve ser interrompido se o doente tiver uma infeção grave ou qualquer toxicidade não hematológica grave, podendo ser reiniciado, na mesma dose, após recuperação.

Se o doente desenvolver uma reação grave relacionada com a perfusão, anafilaxia, reação alérgica grave ou síndrome de libertação de citocinas relacionada com a perfusão, a administração subsequente de SYLVANT deve ser descontinuada. Deve ser considerada a descontinuação do medicamento se, durante as primeiras 48 semanas de tratamento, ocorrerem mais de dois atrasos na administração da dose, devido a toxicidades relacionadas com o tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Nos ensaios clínicos não foram observadas diferenças significativas relacionadas com a idade na farmacocinética ou no perfil de segurança. Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal e/ou compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais para investigar a farmacocinética de siltuximab em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 4.4).

##### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de siltuximab em crianças com idade igual ou inferior a 17 anos não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Siltuximab tem de ser administrado na forma de perfusão intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome do medicamento e o número de lote do medicamento administrado devem ser devidamente registados.

#### Infeções ativas graves concomitantes

As infeções, incluindo infeções localizadas, devem ser tratadas antes da administração de SYLVANT. Foram observadas infeções graves, incluindo pneumonia e sépsis, durante os estudos clínicos (ver secção 4.8).

A hipoglobulinemia foi observada em 4 a 11,3% dos doentes do estudo clínico.

Foram observadas diminuições dos níveis totais de IgG, IgA ou IgM abaixo do normal num intervalo de 4 a 11% dos doentes do ensaio da DCM (Estudo 1).

Todos os estudos clínicos com SYLVANT excluíram doentes com infeções clinicamente significativas, incluindo aquelas conhecidas por serem positivas para o antigénio de superfície da hepatite B. Foram notificados dois casos de reativação da hepatite B quando SYLVANT foi administrado concomitantemente com dexametasona em alta dose, e bortezomib, melfalano e prednisona em doentes com mieloma múltiplo.

SYLVANT pode mascarar os sinais e sintomas de inflamação aguda, incluindo causar supressão da febre e dos marcadores de fase aguda, tais como a proteína C reativa (PCR). Deste modo, os prescritores devem monitorizar diligentemente os doentes em tratamento no sentido de detetar infeções graves.

#### Vacinação

Não devem ser administradas vacinas vivas atenuadas concomitantemente ou num período de 4 semanas antes de iniciar SYLVANT, uma vez que a segurança clínica ainda não foi estabelecida.

#### Parâmetros lipídicos

Foram observados aumentos dos triglicéridos e colesterol (parâmetros lipídicos) em doentes tratados com SYLVANT (ver secção 4.8). Os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações clínicas atuais para o controlo da hiperlipidemia.

#### Reações relacionadas com a perfusão e hipersensibilidade

Durante a perfusão intravenosa de SYLVANT, as reações ligeiras a moderadas relacionadas com a perfusão podem melhorar após a redução da velocidade ou paragem da perfusão. Após o desaparecimento da reação, pode-se considerar o reinício da perfusão num ritmo de perfusão mais lento e a administração de anti-histamínicos, acetaminofeno e corticosteroides. SYLVANT deve ser descontinuado nos doentes que não toleram a perfusão após estas intervenções. Durante ou após a perfusão, o tratamento deve ser descontinuado em doentes que apresentem reações graves de hipersensibilidade relacionadas com a perfusão (ex.: anafilaxia). O tratamento das reações graves à perfusão deve depender dos sinais e sintomas da reação. Devem estar disponíveis profissionais e medicamentos adequados para tratar a anafilaxia, caso esta ocorra (ver secção 4.8).

#### Neoplasias malignas

Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade. Com base na experiência limitada com siltuximab, os dados atuais não sugerem qualquer aumento do risco de malignidade.

#### Perfuração gastrointestinal

A perfuração gastrointestinal (GI) tem sido notificada nos ensaios clínicos com siltuximab, embora não em ensaios da DCM. Utilizar com precaução em doentes que possam estar em risco aumentado de perfuração gastrointestinal. Deve avaliar rapidamente os doentes que apresentem sintomas que possam ser associados a, ou sugestivos de perfuração GI.

#### Compromisso hepático

Após o tratamento com SYLVANT em ensaios clínicos, foram notificados aumentos transitórios ou intermitentes, ligeiros a moderados, dos níveis das transaminases hepáticas ou de outros testes da função hepática, como a bilirrubina. Os doentes tratados com SYLVANT com compromisso hepático conhecido, assim como os doentes com níveis elevados de transaminases ou bilirrubina devem ser monitorizados.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Nos estudos não clínicos, a interleucina-6 (IL-6) é conhecida por diminuir a atividade do citocromo P450 (CYP450). A ligação da IL-6 bioativa pelo siltuximab pode aumentar o metabolismo dos substratos do CYP450, dado que a atividade da enzima CYP450 irá normalizar. Deste modo, a administração de siltuximab com substratos do CYP450 com uma janela terapêutica estreita tem o potencial para alterar os efeitos terapêuticos e a toxicidade destes medicamentos, devido à alteração nas vias do CYP450. Após iniciação ou descontinuação de siltuximab em doentes em tratamento concomitante com medicamentos que sejam substratos do CYP450 e com janela terapêutica estreita, recomenda-se a monitorização do efeito (ex.: varfarina) ou da concentração do fármaco (ex.: ciclosporina ou teofilina). A dose de medicamentos concomitantes deve ser ajustada conforme necessário. O efeito de siltuximab na atividade da enzima CYP450 pode persistir durante várias semanas após interrupção do tratamento. Os prescritores também devem ter precaução quando siltuximab é administrado concomitantemente com medicamentos que sejam substratos da CYP3A4 e cuja diminuição da eficácia não é desejável (ex.: contraceptivos orais).

### População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação nesta população.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento (ver secção 4.5).

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de siltuximab em mulheres grávidas. Os estudos em animais realizados com siltuximab não indicaram efeitos adversos na gravidez ou no desenvolvimento embrionário (ver secção 5.3). O siltuximab não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Siltuximab apenas pode ser administrado em mulheres grávidas se os benefícios claramente excederem os riscos.

Tal como com outros anticorpos de imunoglobulina G, o siltuximab atravessa a placenta, conforme observado em estudos em macacos. Consequentemente, os recém-nascidos de mulheres tratadas com siltuximab podem ter um risco aumentado de infeção, pelo que se recomenda precaução na administração de vacinas vivas nestas crianças (ver secção 4.4).

### Amamentação

Desconhece-se se siltuximab é excretado no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com siltuximab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Os efeitos de siltuximab na fertilidade ainda não foram avaliados em humanos. Os dados não clínicos disponíveis não sugerem um efeito na fertilidade durante o tratamento com siltuximab (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de siltuximab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As infecções (incluindo infecções do trato respiratório superior), prurido, erupção cutânea, artralgia e diarreia foram as reações adversas mais frequentes, ocorrendo em > 20% dos doentes tratados com siltuximab nos estudos clínicos da doença de Castleman (DC). A reação adversa mais grave associada à utilização de siltuximab foi a reação anafilática.

Os dados de todos os doentes tratados com siltuximab em monoterapia (n = 370) formam a base global da avaliação de segurança.

A tabela 2 reflete as frequências das reações adversas identificadas em 87 doentes com DCM (Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3) tratados com a posologia recomendada de 11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas (detalhes apresentados na secção 5.1).

### Tabela de reações adversas

A tabela 2 apresenta as reações adversas observadas em doentes com DCM tratados com siltuximab, com a posologia recomendada de 11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas. Dentro de cada classe de sistemas de órgão, as reações adversas são listadas de acordo com a frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2: Reações adversas com siltuximab em doentes tratados em estudos clínicos de DCM<sup>a</sup>**

Classe de sistemas de órgãos Frequência	Reação adversa
<b><i>Infeções e infestações</i></b>	
Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário, nasofaringite
<b><i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i></b>	
Muito frequentes	Neutropenia, trombocitopenia
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>	
Frequentes	Reação anafilática
<b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>	
Muito frequentes	Hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Frequentes	Hipercolesterolemia
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>	
Muito frequentes	Tonturas, cefaleia
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>	
Muito frequentes	Dor orofaríngea
<b><i>Vasculopatias</i></b>	
Muito frequentes	Hipertensão
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>	
Muito frequentes	Náuseas, dor abdominal, vômitos, obstipação, diarreia, doença de refluxo gastroesofágico, ulceração oral
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>	
Muito frequentes	Erupção cutânea, prurido, eczema
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>	
Muito frequentes	Artralgia, dor nas extremidades
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>	
Muito frequentes	Compromisso renal
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>	
Muito frequentes	Edema localizado
<b><i>Exames complementares de diagnóstico</i></b>	
Muito frequentes	Aumento de peso corporal

---

<sup>a</sup> Todos os doentes com DC tratados com siltuximab na dose recomendada de 11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas [incluindo doentes transferidos do grupo placebo para o grupo de tratamento com siltuximab (N = 87)].

#### Reações relacionadas com a perfusão e hipersensibilidade

Nos estudos clínicos, siltuximab foi associado a uma reação relacionada com a perfusão ou a uma reação de hipersensibilidade em 5,1% (reação grave em 0,8%) dos doentes tratados com siltuximab em monoterapia.

No tratamento a longo prazo com siltuximab de doentes com DCM na posologia recomendada de 11 mg/kg em intervalos de 3 semanas, as reações relacionadas com a perfusão ou as reações de hipersensibilidade ocorreram numa frequência de 6,3% (1,3% para reações graves).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não foi notificado qualquer caso de sobredosagem nos ensaios clínicos. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e deverá ser imediatamente instituído o tratamento sintomático adequado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidor de interleucina, código ATC: L04AC11.

#### Mecanismo de ação

Siltuximab é um anticorpo monoclonal quimérico humano-rato que forma complexos estáveis de elevada afinidade com formas bioativas solúveis de IL-6. Siltuximab previne a ligação da IL-6 humana quer aos recetores da IL-6 solúveis, quer aos ligados à membrana (IL-6R), inibindo desta forma a formação do complexo de sinalização hexamérico com a gp130 na superfície celular. A interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, linfócitos, monócitos e fibroblastos, bem como células malignas. A IL-6 tem demonstrado estar envolvida em diversos processos fisiológicos normais, tais como indução da secreção de imunoglobulina, iniciação da síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da proliferação e diferenciação das células precursoras hematopoiéticas. A sobreprodução de IL-6 nas doenças inflamatórias crónicas e nas doenças malignas tem sido relacionada com anemia e caquexia, tendo sido colocada a hipótese de que desempenha um papel central na estimulação da proliferação dos plasmócitos e das manifestações sistémicas nos doentes com DC.

#### Efeitos farmacodinâmicos

*In vitro*, o siltuximab inibiu, de forma dependente da dose, o crescimento de linhas celulares de plasmocitoma de murino dependentes de IL-6 em resposta à IL-6 humana. Em culturas de células de hepatoma humano, a produção estimulada por IL-6 da proteína sérica amilóide A de fase aguda foi inibida pelo siltuximab de forma dependente da dose. De forma semelhante, a produção da proteína imunoglobulina M em resposta à IL-6 foi inibida pelo siltuximab, de forma dependente da dose, em culturas de células humanas de linfoma B de Burkitt.

#### Biomarcadores

É bem reconhecido que a IL-6 estimula a expressão da proteína C reativa de fase aguda (PCR). O mecanismo de ação de siltuximab consiste na neutralização da bioatividade da IL-6, a qual pode ser medida indiretamente pela supressão da PCR. O tratamento com siltuximab da DCM resulta em

diminuições rápidas e sustentadas nas concentrações séricas de PCR. A medição das concentrações de IL-6 no soro ou plasma durante o tratamento não deve ser utilizado como marcador farmacodinâmico, dado que os complexos entre IL-6 e os anticorpos neutralizantes de siltuximab interferem com os atuais métodos imunológicos de quantificação da IL-6.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Estudo 1*

Foi realizado um estudo de Fase 2, multinacional, aleatorizado (2:1), em dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de siltuximab (11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas) em comparação com placebo em combinação com os melhores cuidados de suporte (MCS) em doentes com DCM. O tratamento foi continuado até à falência do tratamento (definido pela progressão de doença baseada no aumento dos sintomas, progressão radiológica ou deterioração do estado de desempenho) ou toxicidade inaceitável. Foi aleatorizado e tratado um total de 79 doentes com DCM sintomática. A mediana de idades foi de 47 anos (intervalo 20-74) no grupo de siltuximab e 48 anos (intervalo 27-78) do grupo do placebo. Foram incluídos mais doentes do sexo masculino no grupo do placebo (85% no placebo vs. 56% no grupo de siltuximab). As pontuações do estado de desempenho ECOG (0/1/2) na avaliação basal do estudo foram de 42%/45%/13% no grupo de siltuximab e 39%/62%/0% no grupo do placebo, respetivamente. Na avaliação basal do estudo, 55% dos doentes no grupo de siltuximab e 65% dos doentes do grupo do placebo tinham recebido terapêuticas sistémicas prévias para a DCM e 30% dos doentes do grupo de siltuximab e 31% no grupo de placebo estavam a utilizar corticosteroides. Os subtipos histológicos eram similares entre ambos os grupos de tratamento, sendo 33% do subtipo hialino-vascular, 23% do subtipo plasmocitário e 44% de subtipo misto. O objetivo primário do estudo consistiu numa resposta sintomática e tumoral duradoura, definida como resposta tumoral avaliado por revisão independente, e resolução completa ou estabilização dos sintomas da DCM recolhidos prospectivamente durante, pelo menos, 18 semanas sem falência do tratamento.

No estudo 1 observou-se uma diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta sintomática e tumoral duradoura, avaliada por revisão independente, no grupo de siltuximab em comparação com o grupo do placebo (34% vs. 0%, respetivamente; IC 95%: 11,1, 54,8;  $p = 0,0012$ ). A taxa de resposta tumoral global foi avaliada com base nos critérios de Cheson modificados, quer através de uma revisão independente, quer pela avaliação do investigador.

Os principais resultados de eficácia do Estudo 1 encontram-se resumidos na Tabela 3.

**Tabela 3: Objetivos de eficácia do estudo 1**

<b>Objetivos de eficácia</b>	<b>Siltuximab+MC S*</b>	<b>Placebo+MCS</b>	<b>Valor de P<sup>a</sup></b>
<b>Objetivo primário de eficácia</b>			
Resposta sintomática e tumoral duradoura (revisão independente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Objetivos secundários de eficácia</b>			
Resposta sintomática e tumoral duradoura (revisão do investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Melhor resposta tumoral (revisão independente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Melhor resposta tumoral (avaliação do investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tempo até falência do tratamento	Não alcançado	134 dias	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) na Semana 13/resposta de hemoglobina na população avaliável	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duração da resposta sintomática e tumoral (dias) – revisão independente; mediana (min, max)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A
Resposta sintomática completa duradoura <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037

Duração da resposta sintomática completa duradoura (dias); mediana (min, max)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	N/A	N/A
---	-----------------------------	-----	-----

\* Melhores cuidados de suporte.

<sup>a</sup> Ajustado à utilização de corticosteroides na aleatorização.

<sup>b</sup> Na altura da análise primária, os dados de 19 de 20 respondedores sintomáticos e tumorais foram censurados devido a uma resposta em curso.

<sup>c</sup> N/A = “Não aplicável”, não houve respondedores no grupo do placebo, pelo que a duração não foi aplicável.

<sup>d</sup> A resposta sintomática completa é definida como uma redução de 100% na pontuação global dos sintomas basais da DCM sustentada durante, pelo menos, 18 semanas antes da falência do tratamento.

<sup>e</sup> Os dados de 11 de 13 respondedores sintomáticos completos foram censurados devido a uma resposta em curso.

Os sinais e sintomas relacionados com a DCM foram recolhidos prospectivamente. A pontuação total de todos os sintomas (referida como a Pontuação Sintomática Global relacionada com a DCM) consiste na soma dos graus de gravidade (graus NCI-CTCAE) dos sinais e sintomas relacionados com a DCM [gerais relacionados com a DCM (fadiga, mal-estar, hiperhidrose, suores noturnos, febre, perda de peso, anorexia, dor tumoral, dispneia e prurido), fenómenos autoimunes, retenção de fluidos, neuropatia e distúrbios cutâneos]. A alteração percentual nos sinais e sintomas relacionados com a DCM e na pontuação sintomática global relacionada com a DCM em cada ciclo foram calculados em relação ao nível basal. A resposta sintomática completa foi definida como sendo uma redução de 100% em relação ao nível basal global na pontuação sintomática global relacionada com a DCM mantida durante, pelo menos, 18 semanas antes da falência do tratamento.

A resposta de hemoglobina foi definida como uma alteração  $\geq 15$  g/l (0,9 mmol/l) na Semana 13 em relação ao nível basal. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa (61,3% vs. 0% respetivamente;  $p=0,0002$ ) na resposta da hemoglobina no grupo de siltuximab, em comparação com o grupo do placebo.

#### *Análises dos subgrupos*

As análises dos objetivos primários e secundários em vários subgrupos, nomeadamente da idade (< 65 anos e  $\geq 65$  anos); raça (caucasiana e não caucasiana); região (América do Norte, Europa, Médio Oriente e África, e Ásia-Pacífico); utilização de corticosteroides na avaliação basal (sim e não); terapêutica prévia (sim e não); e histologia da DCM (histologia plasmocítica e mista) demonstraram consistentemente que o efeito do tratamento favoreceu o grupo de siltuximab, exceto para o subgrupo hialino-vascular, no qual nenhum doente atingiu o objetivo primário definido. No subgrupo hialino-vascular, foi demonstrado um efeito de tratamento consistente que favoreceu os doentes tratados com siltuximab em todos os objetivos secundários principais. Os resultados de eficácia do Estudo 1 selecionados para o subgrupo hialino-vascular encontram-se resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4: Objetivos de eficácia selecionados para o subgrupo hialino-vascular do estudo 1**

Objetivos de eficácia	Siltuximab+MCS*	Placebo+MCS	95% IC <sup>a</sup>
<b>Objetivo primário de eficácia</b>			
Resposta sintomática e tumoral duradoura (revisão independente)	0/18 (0%)	0/8 (0%)	(N/A, N/A) <sup>b</sup>
<b>Objetivos secundários de eficácia</b>			
Resposta sintomática e tumoral duradoura (revisão independente)	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)
Melhor resposta tumoral (revisão independente)	1/18 (5,6%)	1/8 (12,5%)	(-46,7; 35,3)
Melhor resposta tumoral (avaliação do investigador)	4/18 (22,2%)	0/8 (0%)	(-20,3; 60,6)
Tempo até falência do tratamento	206 dias	70 dias	(0,17; 1,13) <sup>c</sup>
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) na Semana 13/resposta de hemoglobina na população avaliável	3/7 (42,9%)	0/4 (0%)	(-22,7; 83,7)
Resposta sintomática completa duradoura <sup>d</sup>	3/18 (16,7%)	0/8 (0%)	(-25,7; 55,9)

- \* Melhores cuidados de suporte
- <sup>a</sup> Intervalo de Confiança de 95% para a diferença em proporções
- <sup>b</sup> N/A = “Não aplicável”, não houve respondedores, pelo que o IC 95% não é aplicável
- <sup>c</sup> Intervalo de Confiança de 95% para a taxa de risco
- <sup>d</sup> A resposta sintomática completa é definida como uma redução de 100% na pontuação global dos sintomas da DCM do nível basal, sustentada durante, pelo menos, 18 semanas antes da falência do tratamento.

### *Estudo 2*

Para além do Estudo 1, existem ainda dados de eficácia disponíveis em doentes com DC provenientes de um estudo de Fase 1 de um único grupo de tratamento (Estudo 2). Neste estudo, 37 doentes com DC (35 doentes com DCM) foram tratados com siltuximab. Nos 16 doentes com DCM tratados com 11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas, a taxa de resposta tumoral global, sujeita a revisão independente, foi de 43,8% com 6,3% de resposta completa. Todas as respostas tumorais foram duradouras durante > 18 semanas. Neste estudo, 16 dos 35 doentes com DCM eram do subtipo hialino-vascular; 31% destes doentes apresentaram resposta radiológica, com base na revisão independente, e 88% apresentaram resposta de benefício clínico, tal como definido no protocolo.

### *Estudo 3*

Um estudo de Fase 2 em regime aberto, multicêntrico e não aleatorizado avaliou a segurança e a eficácia do tratamento prolongado com siltuximab em 60 doentes com DCM que foram previamente incluídos no Estudo 1 (41 doentes) ou no Estudo 2 (19 doentes). A mediana de duração do tratamento com siltuximab foi de 5,52 anos (intervalo: 0,8 a 10,8 anos); mais de 50% dos doentes receberam tratamento com siltuximab durante ≥ 5 anos. Após uma mediana de seguimento de 6 anos, nenhum dos 60 doentes morreu e a manutenção do controlo da doença foi demonstrada em 58 dos 60 doentes.

### Dose máxima total em ensaios clínicos

A quantidade máxima de siltuximab por dose administrada, até ao momento, em qualquer ensaio clínico foi de 2.190 mg (11 mg/kg).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com siltuximab em todos os subgrupos da população pediátrica na DC (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a primeira administração de siltuximab (doses num intervalo de 0,9 a 15 mg/kg), a área sob a curva da concentração- tempo (AUC) e a concentração máxima sérica ( $C_{max}$ ) aumentaram de uma forma proporcional à dose e a depuração (CL) foi independente da dose. Após administração de uma dose única no regime de dose recomendado (11 mg/kg, administrado uma vez em cada 3 semanas), a depuração foi de  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/dia e a semivida foi de  $16,3 \pm 4,2$  dias. Após administração repetida da dose recomendada, verificou-se que a depuração de siltuximab era invariável no tempo e que a acumulação sistémica era moderada (índice de acumulação de 1,7). De forma consistente com a semivida após a primeira dose, as concentrações séricas atingiram o estado estacionário após a sexta perfusão (intervalos de 3 semanas), com concentrações máximas e mínimas médias ( $\pm$  DP) de  $332 \pm 139$  e  $84 \pm 66$  mcg/ml, respetivamente.

### Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para a geração de anticorpos antimedamento (imunogenicidade). A imunogenicidade de siltuximab foi avaliada através dos métodos do imunoensaio enzimático para deteção de antígeno (EIA) e imunoensaio (ECLIA) de electroquimioluminescência (ECL).

Em estudos clínicos, incluindo estudos de monoterapia e de associação, estavam disponíveis amostras de um total de 432 doentes para testes de anticorpos anti-siltuximab, sendo que 189 doentes tiveram, pelo menos, uma amostra testada com o ensaio ECLIA de elevada tolerância a medicamentos. A taxa global de incidência de anticorpos anti-siltuximab detetáveis foi de 0,9% (4/432) e 2,1% (4/189) nos

doentes com, pelo menos, uma amostra testada com o ensaio ECLIA de elevada tolerância a medicamentos. Análises adicionais de imunogenicidade foram realizadas para todas as amostras positivas dos 4 doentes com anticorpos anti-siltuximab detetáveis. Nenhum desses doentes apresentou anticorpos neutralizantes. Não foi identificada evidência de segurança ou eficácia alteradas no doente que desenvolveu anticorpos ao siltuximab.

#### Populações especiais

Foram realizadas análises de farmacocinética populacional de estudos cruzados utilizando dados de 378 doentes com uma variedade de condições, os quais receberam o siltuximab como único agente, num intervalo de doses de 0,9 a 15 mg/kg. Os efeitos das várias covariáveis na farmacocinética de siltuximab foram avaliados nessas análises.

A depuração de siltuximab aumentou com o aumento do peso corporal; contudo, não foi necessário qualquer ajuste posológico de acordo com o peso corporal, visto que a administração é calculada com base em mg/kg. Os seguintes fatores não tiveram um efeito clínico na depuração de siltuximab: género, idade e etnia. O efeito do estado dos anticorpos anti-siltuximab não foi avaliado, visto não existir um número suficiente de doentes positivos a anticorpos anti-siltuximab.

#### *Idosos*

A farmacocinética populacional de siltuximab foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. Os resultados não demonstraram qualquer diferença significativa na farmacocinética de siltuximab em doentes com idade superior a 65 anos, comparativamente aos doentes com idade igual ou inferior a 65 anos.

#### *Compromisso renal*

Não foi conduzido nenhum estudo formal sobre o efeito do compromisso renal na farmacocinética do siltuximab. Para doentes com uma depuração da creatinina calculada na avaliação basal igual ou superior a 12 ml/min, não ocorreu qualquer efeito significativo na farmacocinética de siltuximab. Foram incluídos no conjunto de dados, quatro doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 12 a 30 ml/min).

#### *Compromisso hepático*

Não foi conduzido nenhum estudo formal sobre o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do siltuximab. Para doentes com um nível basal de alanina transaminase até 3,7 vezes o limite superior ao normal, albumina basal num intervalo de 15 a 58 g/l e bilirrubina basal num intervalo de 1,7 a 42,8 mg/dl, não ocorreu qualquer efeito significativo na farmacocinética de siltuximab.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de siltuximab não foram estabelecidas em doentes pediátricos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade de dose repetida conduzidos em jovens macacos cinomolgos, nas doses de 9,2 e 46 mg/Kg/semana (exposição até 22 vezes superior à dos doentes que receberam 11 mg/kg a cada 3 semanas) de siltuximab não demonstraram sinais indicativos de toxicidade. Foi observada uma ligeira redução na resposta de anticorpos dependentes das células T e uma redução no tamanho dos centros germinativos esplénicos após imunização à hemocianina da *Keyhole limpet* (KLH), as quais foram consideradas como respostas farmacológicas à inibição da IL-6, não tendo significado toxicológico.

O siltuximab (9,2 e 46 mg/Kg/semana) não produziu qualquer toxicidade no trato reprodutivo de macacos cinomolgos. Em ratinhos que receberam anticorpo monoclonal anti-IL-6 de rato, por via subcutânea, não foram observados efeitos na fertilidade masculina ou feminina.

Durante um estudo de desenvolvimento embriofetal, no qual siltuximab foi administrado, por via intravenosa, a macacos cinomolgos grávidos (gestação nos dias 20 – 118) em doses de 9,2 e 46 mg/kg/semana não foi observada toxicidade materna ou fetal. O siltuximab atravessa a placenta

durante a gestação, sendo que as concentrações séricas fetais de siltuximab no dia de gestação (DG) 140 eram similares às concentrações maternas. O exame histopatológico dos tecidos linfáticos de fetos do DG140 não revelou quaisquer anomalias morfológicas no desenvolvimento do sistema imunitário.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade em roedores com siltuximab. A evidência obtida a partir de estudos conduzidos com siltuximab e outros inibidores IL-6 sugerem que o potencial de siltuximab para causar carcinogenicidade é baixo. No entanto, existe também evidência que sugere que a inibição da IL-6 pode suprimir a resposta imunológica, vigilância imunológica e baixar as defesas contra tumores estabelecidos. Assim, não pode ser totalmente desconsiderado um aumento da suscetibilidade a tumores específicos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Histidina  
Cloridrato de histidina mono-hidratada  
Polissorbato 80  
Sacarose

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injetáveis fechado  
4 anos

#### Após reconstituição e diluição

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada até 8 horas à temperatura ambiente (ver secção 6.6).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente, a menos que o método de abertura/reconstituição/diluição exclua o risco de contaminação microbiana.

Caso não seja usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 de 8 ml, com um fecho de elastómero e um selo de alumínio com botão *flip-off* contendo 100 mg de siltuximab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

#### SYLVANT 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo 1 de 30 ml, com um fecho de elastómero e um selo de alumínio com botão *flip-off* contendo 400 mg de siltuximab. Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para administração única.

- Utilize uma técnica asséptica
- Calcule a dose, volume total necessário da solução de SYLVANT reconstituída e o número de frascos para injetáveis de que irá precisar. A agulha recomendada para a preparação é de 21-gauge de 1½ polegada (38 mm). Os sacos de perfusão (250 ml) devem conter dextrose a 5% e devem ser feitos de policloreto de vinilo (PVC), ou poliolefina (PO), ou polipropileno (PP), ou polietileno (PE). Alternativamente podem ser utilizados frascos de PE.
- Deixe que o(s) frasco(s) para injetáveis de SYLVANT atinja(m) a temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante, aproximadamente, 30 minutos. SYLVANT deve ser mantido à temperatura ambiente durante a preparação.

Cada frasco para injetáveis de 100 mg deve ser reconstituído com 5,2 ml de água para injetáveis de utilização única, de modo a preparar uma solução de 20 mg/ml.

Cada frasco para injetáveis de 400 mg deve ser reconstituído com 20 ml de água para injetáveis de utilização única, de modo a preparar uma solução de 20 mg/ml.

- Rode suavemente (NÃO AGITE, GIRE OU RODE VIGOROSAMENTE) os frascos para injetáveis reconstituídos para ajudar a dissolver o pó. Não remova o conteúdo até que todo o pó tenha ficado completamente dissolvido. O pó deve ficar dissolvido em menos de 60 minutos. Inspeccione os frascos para injetáveis quanto a partículas em suspensão e descoloração antes da preparação da dose. Não utilize se visualizar opacidade, se existirem partículas estranhas e/ou houver descoloração da solução.
- Dilua o volume total da dose de solução reconstituída para 250 ml com dextrose estéril a 5%, retirando um volume igual ao volume de SYLVANT reconstituído do saco de dextrose a 5% de 250 ml. Adicione lentamente o volume total de solução de SYLVANT reconstituída ao saco de perfusão de 250 ml. Misture suavemente.
- A solução reconstituída deve ser mantida por um período inferior a 2 horas antes de ser adicionado ao saco intravenoso. A perfusão deve ser concluída dentro de 6 horas após a adição da solução reconstituída ao saco de perfusão. Administre a solução diluída durante o período de 1 hora, utilizando conjuntos de administração com linhas de PVC ou poliuretano (PU), ou PE, contendo um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2-micras. SYLVANT não contém conservantes; assim, não conserve qualquer porção não utilizada de solução de perfusão para voltar a utilizar.
- Não foram realizados estudos de compatibilidade bioquímica física para avaliar a administração concomitante de SYLVANT com outros agentes. Não faça a perfusão de SYLVANT concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.
- Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
EU/1/14/928/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de maio de 2014

Data da última renovação: 2 de abril de 2019

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E  
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes das substâncias ativas

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  
Holanda

Patheon Biologics LLC  
4766 LaGuardia Drive,  
St. Louis, MO 63134-3116  
EUA

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Deve ser realizado um registo de doentes de forma a recolher informação de doentes com doença de Castleman que sejam candidatos a receber Sylvant ou que estejam atualmente a receber tratamento com Sylvant. O registo deve ser continuado para os 100 doentes, ou durante 5 anos, o que for superior. O Titular de AIM deve fornecer os dados em formato tabelar ao CHMP a cada 12 meses, em linha com o ciclo dos relatórios periódicos de segurança (RPS), incluindo os dados para aqueles doentes que sejam candidatos a tratamento com siltuximab.	Protocolo: 31/12/2014  Primeira atualização em formato tabelar: 30/11/2015 (alinhado com o ciclo de RPS esperado)

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
SYLVANT 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
siltuximab

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.

Cada frasco para injetáveis contém 400 mg de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratada, polissorbato 80, sacarose.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Perfusão intravenosa após reconstituição e diluição.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braill.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

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

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **SYLVANT 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão**

siltuximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é SYLVANT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SYLVANT
3. Como é administrado SYLVANT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SYLVANT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## **1. O que é SYLVANT e para que é utilizado**

### **O que é SYLVANT**

SYLVANT é um medicamento que contém a substância ativa siltuximab.

O siltuximab é um anticorpo monoclonal (um tipo especializado de proteína) que se liga seletivamente a um antigénio (uma proteína alvo) presente no corpo chamado interleucina-6 (IL-6).

### **Para que é utilizado SYLVANT**

SYLVANT é utilizado para tratar a doença de Castleman multicêntrica (DCM) em doentes adultos que não tenham infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) nem pelo herpes vírus humano do tipo 8 (HHV-8).

A doença de Castleman multicêntrica provoca o desenvolvimento de tumores benignos (não cancerosos) nos gânglios linfáticos do corpo. Os sintomas desta doença podem incluir a sensação de cansaço, ter suores durante a noite, ter uma sensação de formigueiro e perda de apetite.

### **Como funciona SYLVANT**

Os doentes com DCM produzem demasiada IL-6, o que se pensa que contribui para o crescimento anormal de determinadas células nos gânglios linfáticos. Ao ligar-se à IL-6, o siltuximab bloqueia a sua atividade e interrompe o crescimento anormal das células. Isto ajuda a reduzir o tamanho dos gânglios linfáticos afetados, o que reduz os sintomas da doença e o deverá ajudar a realizar as suas tarefas diárias normais.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SYLVANT**

### **Não deve ser-lhe administrado SYLVANT se:**

É gravemente alérgico ao siltuximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado SYLVANT, se:

- está com uma infecção nesse momento – isto porque SYLVANT pode diminuir a sua capacidade de sentir ou combater infecções, e as infecções podem piorar.
  - vai receber uma vacina ou poderá vir a precisar de tomar uma num futuro próximo – isto porque algumas vacinas não devem ser administradas com SYLVANT.
  - tem níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia) – isto porque SYLVANT pode aumentar estes níveis. O seu médico pode prescrever medicamentos para corrigir esta situação.
  - se sofrer de uma situação, como seja úlcera no estômago ou diverticulite, que possa aumentar o risco de ter uma fissura no estômago ou intestino (perfuração gastrointestinal). Os sinais do desenvolvimento desta fissura incluem agravamento da dor de estômago, sensação de enjoo (náuseas), alterações nos hábitos intestinais e febre – se tiver algum destes sinais, contacte o seu médico imediatamente.
- tem doença de fígado ou alterações nas análises ao sangue relativas ao fígado. O seu médico irá monitorizá-lo a si e à função do seu fígado.

Se alguma destas situações se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado SYLVANT.

### **Reações alérgicas**

Informe imediatamente o seu médico se tiver uma reação alérgica grave durante ou após a perfusão. Os sinais incluem: dificuldade em respirar, aperto no peito, pieira, tonturas graves ou vertigens ligeiras, inchaço dos lábios ou erupção na pele.

### **Infeções**

Pode ter maior probabilidade de ter uma infecção enquanto estiver a receber tratamento com SYLVANT.

Estas infeções podem ser graves, tais como pneumonia ou infeção disseminada no sangue (também chamado de “sepsis”).

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais de infeção durante o tratamento com SYLVANT. Os sinais incluem: tosse, sintomas gripais, sensação de mal-estar, pele quente ou avermelhada, febre. O seu médico pode parar imediatamente o seu tratamento com SYLVANT.

### **Crianças e adolescentes**

Desconhece-se se SYLVANT é seguro e eficaz nesta população. Portanto, SYLVANT não deve ser administrado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e SYLVANT**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina, utilizado para fluidificar o sangue
- ciclosporina, utilizada durante e após o transplante de órgãos
- contraceptivos orais, utilizados para prevenir a gravidez.

Se alguma destas situações se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), informe o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado SYLVANT.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico para obter aconselhamento antes de lhe ser administrado este medicamento.

- Não se recomenda a utilização de SYLVANT durante a gravidez. Desconhece-se se SYLVANT pode afetar o bebé ou a mulher grávida ou a amamentar.
- Não deve engravidar enquanto estiver a ser tratada com SYLVANT e durante 3 meses após o final do tratamento. Deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante este período.

- Em alguns casos, se estiver grávida e precisar de tratamento para a DCM, o seu médico poderá aconselhar que o benefício de SYLVANT para a sua saúde supera os possíveis riscos para o feto, incluindo aumento do risco de infecção e uso de certas vacinas em bebés nascidos de mães expostas ao SYLVANT durante a gravidez.
- Desconhece-se se SYLVANT passa para o leite materno. Você e o seu médico devem decidir se irá continuar a ser-lhe administrado SYLVANT, ou a amamentar e descontinuar SYLVANT.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que SYLVANT afete a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como é administrado SYLVANT**

SYLVANT será administrado pelo seu médico ou enfermeiro, num hospital ou numa clínica apenas.

- A dose recomendada é de 11 miligramas por quilograma de peso corporal, administrado uma vez em intervalos de 3 semanas.
- SYLVANT será administrado na forma de “perfusão intravenosa” (gotejar numa veia, habitualmente no braço).
- Será administrado lentamente ao longo de 1 hora.
- Durante a perfusão de SYLVANT, será monitorizado quanto a efeitos secundários.
- Irá receber tratamento até que você e o seu médico cheguem à conclusão de que já não irá continuar a beneficiar desta terapêutica.

### **Se lhe for administrado mais SYLVANT do que deveria**

Uma vez que este medicamento será administrado pelo médico ou enfermeiro, é pouco provável que receba mais do que deveria. Se pensa que recebeu demasiado SYLVANT, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Não se conhecem os possíveis efeitos secundários que poderão ocorrer devido a ter recebido demasiado SYLVANT.

### **Se parar o tratamento com SYLVANT**

Não deve parar de utilizar SYLVANT sem conversar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento.

### **Informe imediatamente o seu médico se tiver os seguintes efeitos secundários, visto que este pode ter que parar o seu tratamento:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- reação alérgica grave – os sinais podem incluir: dificuldade em respirar, aperto no peito, pieira, tonturas graves ou vertigens ligeiras, inchaço dos lábios ou erupção da pele.

### **Os outros efeitos secundários incluem:**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar alguns dos seguintes efeitos secundários:

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia)
- diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia)

- comichão
- erupção da pele, erupção da pele com comichão (eczema)
- níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia)
- nível elevado de “ácido úrico” no sangue, o que pode causar gota
- teste da função renal alterado
- inchaço dos braços, pernas, pescoço ou face
- tensão arterial elevada
- infecções respiratórias – nomeadamente do nariz, seios nasais ou garganta
- infecção do trato urinário
- constipação
- dor de garganta
- dor ou desconforto no estômago, obstipação, diarreia, azia, úlceras (feridas) na boca, náuseas, vômitos
- sentir-se tonto
- dor de cabeça
- dor nas articulações, dor nos braços ou pernas
- aumento de peso

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- elevado nível de colesterol no sangue

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar SYLVANT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Não utilize se verificar que tem partículas opacas ou estranhas e/ou se a solução parecer descolorada após reconstituição.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de SYLVANT**

- A substância ativa é siltuximab. Cada frasco para injetáveis de utilização única contém 100 mg de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.
- Os outros componentes (excipientes) são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratada, polissorbato 80 e sacarose.

#### **Qual o aspeto de SYLVANT e conteúdo da embalagem**

- SYLVANT é fornecido em frascos para injetáveis de vidro contendo pó branco para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).
- SYLVANT está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

## Fabricante

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

## Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Este medicamento destina-se apenas a administração única.

1. Utilize uma técnica assética
2. Calcule a dose, volume total necessário da solução de SYLVANT reconstituída e o número de frascos para injetáveis de que irá precisar. A agulha recomendada para a preparação é de 21-gauge de 1½ polegada (38 mm). Os sacos de perfusão (250 ml) devem conter dextrose a 5% e devem ser feitos de policloreto de vinilo (PVC), ou poliolefina (PO), ou polipropileno (PP), ou polietileno (PE). Alternativamente podem ser utilizados frascos de PE.
3. Deixe que o(s) frasco(s) para injetáveis de SYLVANT atinja(m) a temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante, aproximadamente, 30 minutos. SYLVANT deve ser mantido à temperatura ambiente durante a preparação. Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 5,2 ml de água para injetáveis de utilização única, de modo a preparar uma solução de 20 mg/ml.
4. Rode suavemente (NÃO AGITE, GIRE OU RODE VIGOROSAMENTE) os frascos para injetáveis reconstituídos para ajudar a dissolver o pó. Não remova o conteúdo até que todo o pó tenha ficado completamente dissolvido. O pó deve ficar dissolvido em menos de 60 minutos. Inspeccione os frascos para injetáveis quanto a partículas em suspensão e descoloração antes da preparação da dose. Não utilize se visualizar opacidade, se existirem partículas estranhas e/ou houver descoloração da solução.
5. Dilua o volume total da dose de solução reconstituída de SYLVANT para 250 ml com dextrose estéril a 5%, retirando um volume igual ao volume de SYLVANT reconstituído do saco de dextrose a 5% de 250 ml. Adicione lentamente o volume total de solução de SYLVANT reconstituída ao saco de perfusão de 250 ml. Misture suavemente.
6. A solução reconstituída deve ser mantida por um período inferior a 2 horas antes de ser adicionado ao saco intravenoso. A perfusão deve ser concluída dentro de 6 horas após a adição da solução reconstituída ao saco de perfusão. Administre a solução diluída durante o período de 1 hora, utilizando conjuntos de administração com linhas de PVC, ou poliuretano (PU), ou PE, contendo um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2-micras. SYLVANT não contém conservantes; portanto, não conserve qualquer porção não utilizada de solução de perfusão para voltar a utilizar.

7. Não foram realizados estudos de compatibilidade bioquímica física para avaliar a administração concomitante de SYLVANT com outros medicamentos. Não faça a perfusão de SYLVANT concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
8. Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome do medicamento e o número de lote do medicamento administrado devem ser devidamente registrados.

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **SYLVANT 400 mg pó para concentrado para solução para perfusão**

siltuximab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é SYLVANT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SYLVANT
3. Como é administrado SYLVANT
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar SYLVANT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## **1. O que é SYLVANT e para que é utilizado**

### **O que é SYLVANT**

SYLVANT é um medicamento que contém a substância ativa siltuximab.

O siltuximab é um anticorpo monoclonal (um tipo especializado de proteína) que se liga seletivamente a um antigénio (uma proteína alvo) presente no corpo chamado interleucina-6 (IL-6).

### **Para que é utilizado SYLVANT**

SYLVANT é utilizado para tratar a doença de Castleman multicêntrica (DCM) em doentes adultos que não tenham infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) nem pelo herpes vírus humano do tipo 8 (HHV-8).

A doença de Castleman multicêntrica provoca o desenvolvimento de tumores benignos (não cancerosos) nos gânglios linfáticos do corpo. Os sintomas desta doença podem incluir a sensação de cansaço, ter suores durante a noite, ter uma sensação de formigueiro e perda de apetite.

### **Como funciona SYLVANT**

Os doentes com DCM produzem demasiada IL-6, o que se pensa que contribui para o crescimento anormal de determinadas células nos gânglios linfáticos. Ao ligar-se à IL-6, o siltuximab bloqueia a sua atividade e interrompe o crescimento anormal das células. Isto ajuda a reduzir o tamanho dos gânglios linfáticos afetados, o que reduz os sintomas da doença e o deverá ajudar a realizar as suas tarefas diárias normais.

## **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado SYLVANT**

### **Não deve ser-lhe administrado SYLVANT se:**

É gravemente alérgico ao siltuximab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado SYLVANT se:

- está com uma infecção nesse momento – isto porque SYLVANT pode diminuir a sua capacidade de sentir ou combater infecções, e as infecções podem piorar.
- vai receber uma vacina ou poderá vir a precisar de tomar uma num futuro próximo – isto porque algumas vacinas não devem ser administradas com SYLVANT
- tem níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia) – isto porque SYLVANT pode aumentar estes níveis. O seu médico pode prescrever medicamentos para corrigir esta situação.
- se sofrer de uma situação, como seja úlcera no estômago ou diverticulite, que possa aumentar o risco de ter uma fissura no estômago ou intestino (perfuração gastrointestinal). Os sinais do desenvolvimento desta fissura incluem agravamento da dor de estômago, sensação de enjoo (náuseas), alterações nos hábitos intestinais e febre – se tiver algum destes sinais, contacte o seu médico imediatamente.
- tem doença de fígado ou alterações nas análises ao sangue relativas ao fígado. O seu médico irá monitorizá-lo a si e à função do seu fígado.

Se alguma destas situações se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado SYLVANT.

### **Reações alérgicas**

Informe imediatamente o seu médico se tiver uma reação alérgica grave durante ou após a perfusão. Os sinais incluem: dificuldade em respirar, aperto no peito, pieira, tonturas graves ou vertigens ligeiras, inchaço dos lábios ou erupção na pele.

### **Infeções**

Pode ter maior probabilidade de ter uma infecção enquanto estiver a receber tratamento com SYLVANT.

Estas infeções podem ser graves, tais como pneumonia ou infecção disseminada no sangue (também chamado de “sepsis”).

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sinais de infecção durante o tratamento com SYLVANT. Os sinais incluem: tosse, sintomas gripais, sensação de mal-estar, pele quente ou avermelhada, febre. O seu médico pode parar imediatamente o seu tratamento com SYLVANT.

### **Crianças e adolescentes**

Desconhece-se se SYLVANT é seguro e eficaz nesta população. Portanto, SYLVANT não deve ser administrado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e SYLVANT**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos..

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- teofilina, utilizada para tratar a asma
- varfarina, utilizado para fluidificar o sangue
- ciclosporina, utilizada durante e após o transplante de órgãos
- contraceptivos orais, utilizados para prevenir a gravidez.

Se alguma destas situações se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), informe o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado SYLVANT.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico para obter aconselhamento antes de lhe ser administrado este medicamento.

- Não se recomenda a utilização de SYLVANT durante a gravidez. Desconhece-se se SYLVANT pode afetar o bebé ou a mulher grávida ou a amamentar.
- Não deve engravidar enquanto estiver a ser tratada com SYLVANT e durante 3 meses após o final do tratamento. Deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante este período.

- Em alguns casos, se estiver grávida e precisar de tratamento para a DCM, o seu médico poderá aconselhar que o benefício de SYLVANT para a sua saúde supera os possíveis riscos para o feto, incluindo aumento do risco de infecção e uso de certas vacinas em bebés nascidos de mães expostas ao SYLVANT durante a gravidez.
- Desconhece-se se SYLVANT passa para o leite materno. Você e o seu médico devem decidir se irá continuar a ser-lhe administrado SYLVANT, ou amamentar e descontinuar SYLVANT.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é provável que SYLVANT afete a sua capacidade de conduzir, andar de bicicleta ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como é administrado SYLVANT**

SYLVANT será administrado pelo seu médico ou enfermeiro, num hospital ou numa clínica apenas.

- A dose recomendada é de 11 miligramas por quilograma de peso corporal, administrado uma vez em intervalos de 3 semanas.
- SYLVANT será administrado na forma de “perfusão intravenosa” (gotear numa veia, habitualmente no braço).
- Será administrado lentamente ao longo de 1 hora.
- Durante a perfusão de SYLVANT, será monitorizado quanto a efeitos secundários.
- Irá receber tratamento até que você e o seu médico cheguem à conclusão de que já não irá continuar a beneficiar desta terapêutica.

### **Se lhe for administrado mais SYLVANT do que deveria**

Uma vez que este medicamento será administrado pelo médico ou enfermeiro, é pouco provável que receba mais do que deveria. Se pensa que recebeu demasiado SYLVANT, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente. Não se conhecem os possíveis efeitos secundários que poderão ocorrer devido a ter recebido demasiado SYLVANT.

### **Se parar o tratamento com SYLVANT**

Não deve parar de utilizar SYLVANT sem conversar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários com este medicamento.

### **Informe imediatamente o seu médico se tiver os seguintes efeitos secundários, visto que este pode ter que parar o seu tratamento:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- reação alérgica grave – os sinais podem incluir: dificuldade em respirar, aperto no peito, pieira, tonturas graves ou vertigens ligeiras, inchaço dos lábios ou erupção da pele.

### **Os outros efeitos secundários incluem:**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se detetar alguns dos seguintes efeitos secundários:

**Muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diminuição do número de glóbulos brancos (neutropenia)
- diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia)

- comichão
- erupção da pele, erupção da pele com comichão (eczema)
- níveis elevados de gordura no sangue (hipertrigliceridemia)
- nível elevado de “ácido úrico” no sangue, o que pode causar gota
- teste da função renal alterado
- inchaço dos braços, pernas, pescoço ou face
- tensão arterial elevada
- infecções respiratórias – nomeadamente do nariz, seios nasais ou garganta
- infecção do trato urinário
- constipação
- dor de garganta
- dor ou desconforto no estômago, obstipação, diarreia, azia, úlceras (feridas) na boca, náuseas, vômitos
- sentir-se tonto
- dor de cabeça
- dor nas articulações, dor nos braços ou pernas
- aumento de peso

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- elevado nível de colesterol no sangue

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar SYLVANT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Não utilize se verificar que tem partículas opacas ou estranhas e/ou se a solução parecer descolorada após reconstituição.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de SYLVANT**

- A substância ativa é siltuximab. Cada frasco para injetáveis de utilização única contém 400 mg de siltuximab. Após reconstituição, a solução contém 20 mg de siltuximab por ml.
- Os outros componentes (excipientes) são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratada, polissorbato 80 e sacarose.

#### **Qual o aspeto de SYLVANT e conteúdo da embalagem**

- SYLVANT é fornecido em frascos para injetáveis de vidro contendo pó branco para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).
- SYLVANT está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

## Fabricante

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

## Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Este medicamento destina-se apenas a administração única.

1. Utilize uma técnica asséptica
2. Calcule a dose, volume total necessário da solução de SYLVANT reconstituída e o número de frascos para injetáveis de que irá precisar. A agulha recomendada para a preparação é de 21-gauge de 1½ polegada (38 mm). Os sacos de perfusão (250 ml) devem conter dextrose a 5% e devem ser feitos de policloreto de vinilo (PVC), ou poliolefina (PO), ou polipropileno (PP), ou polietileno (PE). Alternativamente podem ser utilizados frascos de PE.
3. Deixe que o(s) frasco(s) para injetáveis de SYLVANT atinja(m) a temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante, aproximadamente, 30 minutos. SYLVANT deve ser mantido à temperatura ambiente durante a preparação. Cada frasco para injetáveis deve ser reconstituído com 20,0 ml de água para injetáveis de utilização única, de modo a preparar uma solução de 20 mg/ml.
4. Rode suavemente (NÃO AGITE, GIRE OU RODE VIGOROSAMENTE) os frascos para injetáveis reconstituídos para ajudar a dissolver o pó. Não remova o conteúdo até que todo o pó tenha ficado completamente dissolvido. O pó deve ficar dissolvido em menos de 60 minutos. Inspeccione os frascos para injetáveis quanto a partículas em suspensão e descoloração antes da preparação da dose. Não utilize se visualizar opacidade, se existirem partículas estranhas e/ou houver descoloração da solução.
5. Dilua o volume total da dose de solução reconstituída de SYLVANT para 250 ml com dextrose estéril a 5%, retirando um volume igual ao volume de SYLVANT reconstituído do saco de dextrose a 5% de 250 ml. Adicione lentamente o volume total de solução de SYLVANT reconstituída ao saco de perfusão de 250 ml. Misture suavemente.
6. A solução reconstituída deve ser mantida por um período inferior a 2 horas antes de ser adicionado ao saco intravenoso. A perfusão deve ser concluída dentro de 6 horas após a adição da solução reconstituída ao saco de perfusão. Administre a solução diluída durante o período de 1 hora, utilizando conjuntos de administração com linhas de PVC, ou poliuretano (PU), ou PE, contendo um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2-micras. SYLVANT não contém conservantes; portanto, não conserve qualquer porção não utilizada de solução de perfusão para voltar a utilizar.

7. Não foram realizados estudos de compatibilidade bioquímica física para avaliar a administração concomitante de SYLVANT com outros medicamentos. Não faça a perfusão de SYLVANT concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.
8. Qualquer produto não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### Rastreabilidade

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome do medicamento e o número de lote do medicamento administrado devem ser devidamente registrados.