



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-6459-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 8 de Agosto de 2019

**Referencia:** 1-0047-0000-004254-16-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004254-16-7 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial SYLVANT ingrediente farmacéutico activo SILTUXIMAB, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicentrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpes virus humano-8 (HVH-8).

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a

tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 3021 a 3038 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica ) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fs. 3041 a 3081 se encuentra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sobre la base de las Disposiciones ANMAT N° 7075/11 y 7729/11, en el mismo se informa que “en base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA SILTUXIMAB y del producto terminado SYLVANT, presentados por la firma, se considera que desde el punto de vista de calidad, farmacéutica y biológica el producto se encuentra en condiciones de ser utilizado e inscripto en el REM”.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, SYLVANT / SILTUXIMAB, el producto ha sido aprobado entre 2014 y 2015 por Food and Drug Administration (FDA), EMA, Israel, Canadá, Australia y Nueva Zelanda.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 3082 a 3085 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal SYLVANT / SILTUXIMAB.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por

Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA: SILTUXIMAB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto SYLVANT.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 2919 a 2938.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la reinscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento SYLVANT/SILTUXIMAB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92, y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial SYLVANT / SILTUXIMAB, la que será importada a la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

ARTICULO 2° - Acéptanse los Proyectos de RÓTULOS de ENVASES PRIMARIOS y SECUNDARIOS según Constan en el N° IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT; proyecto DE PROSPECTO según consta en el N° IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT; INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE según consta en el N° IF-2019-64447867-APN-DERM#ANMAT y EL PLAN DE MONITOREO, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD (PMEES), PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO (PGR) Y CONSENTIMIENTO INFORMADO SEGÚN consta en el N° IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3° - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con SYLVANT/SILTUXIMAB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto SYLVANT/SILTUXIMAB de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

#### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SYLVANT

Nombre/s genérico/s: SILTUXIMAB

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: CILAG A.G. HOCHSTRASSE 201, 8200 SCHAFFHAUSEN, SUIZA. (ELABORADOR y ACONDICIONADOR); JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA, RUTA 8 KM 63.5,



PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

País de Origen: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo: SUIZA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

Nombre comercial: SYLVANT

Clasificación ATC: L04AC11

Indicación/es autorizada/s: MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (ECM) EN PACIENTES ADULTOS QUE SON NEGATIVOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL HERPES VIRUS HUMANO-8 (HVH-8).

Concentración: 100 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: SILTUXIMAB 100 MG.

Excipientes: SACAROSA 169MG; L-HISTIDINA 3,7MG; POLISORBATO 80 0,8MG.

Origen del producto: BIOLÓGICO - BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMÉRICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE.

Presentación: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 MG.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 MG.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR. CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

Nombre comercial: SYLVANT

Clasificación ATC: L04AC11

Indicación/es autorizada/s: MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (ECM) EN PACIENTES ADULTOS QUE SON NEGATIVOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL HERPES VIRUS HUMANO-8 (HVH-8).

Concentración: 400 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: SILTUXIMAB 400 MG.

Excipientes: SACAROSA 677 MG; L-HISTIDINA 14,9 MG; POLISORBATO 80 3,2 MG.

Origen del producto: BIOLÓGICO – BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMÉRICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE.

Presentación: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 MG.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 MG.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicentrica (ECM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpes virus humano-8 (HVH-8). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Expediente N°: 1-0047-004254-16-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.08.08 18:13:45 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION  
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.08.08 18:13:52 -03'00'

**PROYECTO DE ROTULO****Envase primario****SYLVANT****SILTUXIMAB 100 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****Vial de dosis única de 100 mg.****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****Proteger de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.****Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA.****LOTE:****VENCIMIENTO:**

**FARM. HUELPI NG TRANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**ABOGERADA**  
**MAT. NAC. N° 13.168**

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase primario****SYLVANT****SILTUXIMAB 400 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****Vial de dosis única de 400 mg.****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****Proteger de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.****Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,****ARGENTINA****LOTE:****VENCIMIENTO:**

**FARM. HUEI FING TSANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MAT. NAC. N° 13.168**

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

000606

## PROYECTO DE ROTULO

### Envase primario

**SYLVANT**

**SILTUXIMAB 100 mg**

**Polvo liofilizado**

**para solución para perfusión**

### AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Industria Suiza**

**Venta bajo receta archivada**

**Uso intravenoso**

**Vial de dosis única de 100 mg.**

**Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.**

**Proteger de la luz.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°**

**Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.**

**Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA**

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

**FABR. HUI PING TSIANG**  
**CO-DIRECTORA TECNICA**  
**APROBADA**  
**MAT. NAC. N° 13.168**

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase primario****SYLVANT****SILTUXIMAB 400 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****Vial de dosis única de 400 mg.****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****Proteger de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.****Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,****ARGENTINA****LOTE:****VENCIMIENTO:**

**FARM. HUIEI PING TSANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MAT. HAC. N° 13.168**

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase primario****SYLVANT****SILTUXIMAB 100 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****Vial de dosis única de 100 mg.****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****Proteger de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.****Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA****LOTE:****VENCIMIENTO:**

**FARM. HOEI FRO TSANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**ABODERADA**  
**INT. NAC. N° 13.168**

1

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase primario****SYLVANT****SILTUXIMAB 400 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****Vial de dosis única de 400 mg.****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****Proteger de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.****Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,****ARGENTINA****LOTE:****VENCIMIENTO:**

**FARM. HUEI PING FRANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**NAT. NAC. N° 13.168**





000611

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

  
FARAL HUEI PING-YANG  
SO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
AC. N° 13.177

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase secundario****SYLVANT****SILTUXIMAB 400 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

**FORMULA CUAL Y CUANTITATIVA**

Cada vial de uso único contiene:

Siltuximab 400 mg

**Excipientes:**

Sacarosa (677 mg), L-histidina (14,9 mg) y polisorbato 80 (3,2 mg).

**Presentación:** vial de dosis única de 400 mg.**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.**Condiciones de Almacenamiento:**

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IF-2019-6449934-APNDERM#ANMAT  
FRAN HUIPING ISANG  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

000613

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FAM HUI PING TRAN  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. HAC. N° 13.168

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT



000615

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
AFOSBERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO****Envase secundario****SYLVANT****SILTUXIMAB 400 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

**FORMULA CUAL Y CUANTITATIVA**

Cada vial de uso único contiene:

Siltuximab 400 mg

**Excipientes:**

Sacarosa (677 mg), L-histidina (14,9 mg) y polisorbato 80 (3,2 mg).

**Presentación:** vial de dosis única de 400 mg.**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.**Condiciones de Almacenamiento:**

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IF-2016-4410934-APN-DERM#ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

000617

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

**FARM. HUEI PING TSANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**APODERADA**  
**MAT. NAC. N° 13.168**

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT



**PROYECTO DE ROTULO****Envase secundario****SYLVANT****SILTUXIMAB 100 mg****Polvo liofilizado****para solución para perfusión****AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES****Industria Suiza****Venta bajo receta archivada****Uso intravenoso****FORMULA CUAL Y CUANTITATIVA****Cada vial de uso único contiene:****Siltuximab 100 mg****Excipientes:****Sacarosa (169 mg), L-histidina (3,7 mg) y polisorbato 80 (0,8 mg).****Presentación: vial de dosis única de 100 mg****Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.****Condiciones de Almacenamiento:****Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.****No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.****MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.****Certificado N°****Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.**

**FARM. HOEI PING TSANG**  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
**IE-2019-6474873-APN-DERM#ANMAT**  
**MAT. NAC. N° 13.168**

000619

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FAMIL HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ABOGADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANM2AT



000621

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

PARM. HUIEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-64449934-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Julio de 2019

**Referencia:** 4254-16-7 PROYECTO DE ROTULO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.16 17:34:22 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.16 17:34:23 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

**SYLVANT®****SILTUXIMAB 100 Y 400 mg**

Polvo liofilizado

para solución para perfusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Administración por vía intravenosa

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA****Cada vial de SYLVANT 100 mg de uso único contiene:**

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	100	110
Sacarosa	169	186
L-Histidina	3,7	4,1
Polisorbato 80	0,8	0,9

\* Estos valores representan un 10% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

Después de la reconstitución, la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

**Cada vial de SYLVANT 400 mg de uso único contiene:**

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	400	420
Sacarosa	677	711
L-Histidina	14,9	15,7
Polisorbato 80	3,2	3,4

\* Estos valores representan un 5% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

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

**ACCION TERAPEUTICA**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-ORDINADORA TECNICA  
REGISTRADA  
N.º RAC. N.º 13.168

Página 1 de 48

Página 1 de 16

## INDICACIONES

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

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

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

### Biomarcadores

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA

Página 2 de 48  
MAT. NAC. N° 13.168

Eficacia clínica y seguridad**Estudio 1**

El estudio Fase II, multinacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) comparado con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con ECM. El tratamiento se continuaba hasta que se producía el fracaso terapéutico (definido como la progresión de la enfermedad en base a la intensificación de los síntomas, la progresión radiológica o el deterioro del estado funcional) o una toxicidad inaceptable. Un total de 79 pacientes con ECM sintomática fueron aleatorizados y tratados. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo 20-74) en el brazo de siltuximab y de 48 años (intervalo 27-78) en el brazo con placebo. Se incluyeron más pacientes varones en el brazo con placebo (85%, frente a 56% en el brazo con siltuximab). El estado funcional del ECOG (0/1/2) en el momento basal se valoró en 42%/45%/13% en el brazo de siltuximab y en 39%/62%/0% en el brazo de placebo, respectivamente. En el momento basal, el 55% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 65% de los pacientes del brazo con placebo habían recibido tratamiento sistémico previo para la ECM y el 30% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 31% del brazo con placebo se estaban tratando con corticosteroides. La distribución de subtipos histológicos fue similar en ambos brazos: 33% tenían la variante hialino-vascular, 23% la variante plasmocelular y un 44% la variante mixta.

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

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

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

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

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab+MTS*	Placebo+MTS	Valor p <sup>a</sup>
<b>Variable principal de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Variables secundarias de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001



Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	No alcanzada	134 días	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 1,5 g/dl (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duración de la respuesta tumoral y sintomática (días) - revisión independiente; mediana (mín; máx)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A
Respuesta sintomática completa duradera <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duración de la respuesta sintomática completa duradera (días), mediana (mín; máx)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	N/A	N/A

\* Mejor Tratamiento de Soporte

<sup>a</sup> Ajustado para el uso de corticosteroides en el momento de la aleatorización

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

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

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

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

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSAP  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA  
 PÁGINA 4 DE 16  
 LEY. NAC. N° 13.166

menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento.

La respuesta de hemoglobina se define como una variación  $\geq 1,5$  g/dl (0,9 mmol/l) con respecto al valor basal en la Semana 13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (61,3% frente al 0% respectivamente;  $p=0,0002$ ) en la respuesta de hemoglobina en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo.

#### *Análisis por subgrupos*

El análisis de las variables principal y secundaria en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 años o  $\geq 65$  años); raza (blanca o no blanca); zona geográfica (Norteamérica, Europa, Oriente Medio y África o Pacífico asiático); uso basal de corticosteroides (sí y no); tratamiento previo (sí y no); e histología de la ECM (plasmocelular o mixta) reveló sistemáticamente un efecto terapéutico favorable a siltuximab excepto en el subgrupo hialino-vascular en el cual ningún paciente alcanzó la definición de la variable principal. Dentro del subgrupo hialino-vascular, se observó un efecto terapéutico sistemáticamente favorable según todas las variables secundarias más importantes en los pacientes tratados con siltuximab. Los resultados de eficacia seleccionados del Estudio 1 en el subgrupo hialino-vascular están resumidos en la Tabla 2.

**Tabla 2: Criterios de valoración de la eficacia en el subgrupo hialino-vascular en el Estudio 1**

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

IF-2019-64448005-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEI PING TSANG  
 CO-DIRECCIONA TECNOLÓGICA  
 Página 5 de 48  
 MAT. NAC. N° 13.168

- \* Mejor Tratamiento de Soporte
- <sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes
- <sup>b</sup> N/A = "No procede"; no hubo pacientes respondedores, por lo que el IC del 95% no procede
- <sup>c</sup> Intervalo de confianza del 95% para el hazard ratio
- <sup>d</sup> La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

### *Estudio 2*

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

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

### Dosis total más alta en los ensayos clínicos

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

### Población pediátrica

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración inicial de siltuximab (a dosis de 0,9 a 15 mg/kg), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) aumentan proporcionalmente a la dosis, mientras que el aclaramiento es independiente de la dosis. Tras la administración de una dosis única siguiendo la pauta recomendada (11 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas), el aclaramiento fue de  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/día y la semivida de  $16,3 \pm 4,2$  días. Tras la administración de dosis repetidas según la pauta recomendada, se vio que el aclaramiento de siltuximab no variaba con el tiempo y la acumulación sistémica era moderada (Índice de acumulación de 1,7). En concordancia con

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUETTING TSANG  
Página 6 de 16  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.10

la semivida observada después de la dosis inicial, las concentraciones séricas alcanzaban el estado estacionario después de la sexta perfusión (intervalos cada 3 semanas), siendo la media ( $\pm$ DE) de concentración máxima y mínima de  $332 \pm 139$  y  $84 \pm 66$  mcg/ml, respectivamente.

### Inmunogenicidad

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

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

### Poblaciones especiales

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

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

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

IF-2019-64448005-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APÓDERADA

Página 7 de 16

Página 7 de 48 NAG. N° 13.168

**Insuficiencia hepática**

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

**Población pediátrica**

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

**Posología**

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 8 de 16  
Página 8 de 48  
EAT. INC. N° 13.168

cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

#### *Criterios de tratamiento*

Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.

**Tabla 3: Criterios de tratamiento**

Parámetro analítico	Requisitos previos a la primera administración de SYLVANT	Criterios de retratamiento
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina <sup>a</sup>	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)

<sup>a</sup> SYLVANT puede aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con ECM

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal y/o hepática*

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de siltuximab en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### *Población pediátrica*

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

No se dispone de datos.

IF-2010-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTOR TÉCNICO

APROBADA

REG. N.º 13.168

Página 9 de 48

Página 9 de 18

### Forma de administración

Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

#### Infecciones graves activas concurrentes

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

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

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

En todos los estudios clínicos con SYLVANT se excluyeron a los pacientes con infecciones clínicamente significativas, incluyendo aquellos que se sabía que eran positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B. Se notificaron dos casos de reactivación de hepatitis B cuando se administró SYLVANT de forma concomitante con alta dosis de dexametasona, y bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple.

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

#### Vacunas

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

#### Parámetros lipídicos

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Durante la perfusión intravenosa de SYLVANT, las reacciones leves a moderadas a la perfusión pueden

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI-PING-TSANG

CO-DIRECTORA TONINA

Página 10 de 48 **Página 10 de 16**

PODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

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

#### Neoplasia maligna

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

#### Perforación gastrointestinal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios no clínicos se ha demostrado que la interleuquina-6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de siltuximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente alterar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de siltuximab en pacientes tratados con medicamentos concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA REG. N.º 1 de 16  
Página 11 de 48 APODERADA  
MTC. N.º 13,168



que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).

### Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en esta población.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

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

#### Mujeres en edad fértil

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

#### Lactancia

Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna.

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

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

#### Fertilidad

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TRANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADO  
Página 12 de 16  
ST. NAC. N° 13.168

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil de seguridad**

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

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

En la tabla 4 se indican las frecuencias de las RAM identificadas en los 82 pacientes con ECM (Estudio 1 y Estudio 2) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas.

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

**Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 4 se recogen las RAM observadas en los pacientes con ECM tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se distribuyen en grupos de frecuencia de acuerdo a las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con siltuximab en los estudios clínicos con ECM<sup>a</sup>**

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa
Frecuencia	
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 Página 13 de 48  
 ANEXO 13 de 16  
 AC. N° 13.168

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
frecuentes	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
muy frecuentes	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos vasculares</b>	
muy frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
muy frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
muy frecuentes	Exantema maculopapuloso, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
muy frecuentes	Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
muy frecuentes	Edema localizado
<b>Exploraciones complementarias</b>	
muy frecuentes	Aumento de peso

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEI BING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APROBADA

Página 14 de 18

ANEXO N° 13.168

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Incompatibilidades

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

### Conservación

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

### Después de la reconstitución y la dilución

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

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

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

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
- **SYLVANT 100 mg:** Permitir que el vial o los viales de 100 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- **SYLVANT 400 mg:** Permitir que el vial o los viales de 400 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORIA TÉCNICA

APROBADA  
Página 15 de 16  
48. HAC. N° 13.168

- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietilensulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizada para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **PRESENTACIÓN**

SYLVANT 100 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

SYLVANT 400 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

Presentado en viales de vidrio provistos de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Fecha de última revisión:

IF-2019-6448903-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA  
Página 16 de 48 APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

## PROYECTO DE PROSPECTO

**SYLVANT®****SILTUXIMAB 100 Y 400 mg**

Polvo liofilizado

para solución para perfusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Administración por vía intravenosa

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA****Cada vial de SYLVANT 100 mg de uso único contiene:**

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	100	110
Sacarosa	169	186
L-Histidina	3,7	4,1
Polisorbato 80	0,8	0,9

\* Estos valores representan un 10% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

Después de la reconstitución, la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

**Cada vial de SYLVANT 400 mg de uso único contiene:**

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	400	420
Sacarosa	677	711
L-Histidina	14,9	15,7
Polisorbato 80	3,2	3,4

\* Estos valores representan un 5% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

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

**ACCION TERAPEUTICA**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. NG TUNG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 1 de 16  
Página 17 de 48. NAC. N° 13.168

## INDICACIONES

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

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### **Propiedades farmacodinámicas**

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

### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

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

### Biomarcadores

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

IF-2019-6448905-APP-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA

Página 18 de 48  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Página 2 de 16

Eficacia clínica y seguridad**Estudio 1**

El estudio Fase II, multinacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) comparado con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con ECM. El tratamiento se continuaba hasta que se producía el fracaso terapéutico (definido como la progresión de la enfermedad en base a la intensificación de los síntomas, la progresión radiológica o el deterioro del estado funcional) o una toxicidad inaceptable. Un total de 79 pacientes con ECM sintomática fueron aleatorizados y tratados. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo 20-74) en el brazo de siltuximab y de 48 años (intervalo 27-78) en el brazo con placebo. Se incluyeron más pacientes varones en el brazo con placebo (85%, frente a 56% en el brazo con siltuximab). El estado funcional del ECOG (0/1/2) en el momento basal se valoró en 42%/45%/13% en el brazo de siltuximab y en 39%/62%/0% en el brazo de placebo, respectivamente. En el momento basal, el 55% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 65% de los pacientes del brazo con placebo habían recibido tratamiento sistémico previo para la ECM y el 30% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 31% del brazo con placebo se estaban tratando con corticosteroides. La distribución de subtipos histológicos fue similar en ambos brazos: 33% tenían la variante hialino-vascular, 23% la variante plasmocelular y un 44% la variante mixta.

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

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

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

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

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab+MTS*	Placebo+MTS	Valor p <sup>a</sup>
<b>Variable principal de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Variables secundarias de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING T...  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 IAC. N° 13.166

Página 19 de 48

Página 3 de 16



Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	No alcanzada	134 días	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 1,5 g/dl (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duración de la respuesta tumoral y sintomática (días) - revisión independiente; mediana (mín; máx)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A
Respuesta sintomática completa duradera <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duración de la respuesta sintomática completa duradera (días), mediana (mín; máx)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	N/A	N/A

\* Mejor Tratamiento de Soporte

<sup>a</sup> Ajustado para el uso de corticosteroides en el momento de la aleatorización

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

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

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

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

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

PARMENIOTTI PING TSANG  
CO-ORDINATOR

Página 20 de 48 / Página 4 de 16

MAN. SAC. N° 13.168

menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento.

La respuesta de hemoglobina se define como una variación  $\geq 1,5$  g/dl (0,9 mmol/l) con respecto al valor basal en la Semana 13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (61,3% frente al 0% respectivamente;  $p=0,0002$ ) en la respuesta de hemoglobina en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo.

#### Análisis por subgrupos

El análisis de las variables principal y secundaria en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 años o  $\geq 65$  años); raza (blanca o no blanca); zona geográfica (Norteamérica, Europa, Oriente Medio y África o Pacífico asiático); uso basal de corticosteroides (sí y no); tratamiento previo (sí y no); e histología de la ECM (plasmocelular o mixta) reveló sistemáticamente un efecto terapéutico favorable a siltuximab excepto en el subgrupo hialino-vascular en el cual ningún paciente alcanzó la definición de la variable principal. Dentro del subgrupo hialino-vascular, se observó un efecto terapéutico sistemáticamente favorable según todas las variables secundarias más importantes en los pacientes tratados con siltuximab. Los resultados de eficacia seleccionados del Estudio 1 en el subgrupo hialino-vascular están resumidos en la Tabla 2.

**Tabla 2: Criterios de valoración de la eficacia en el subgrupo hialino-vascular en el Estudio 1**

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

IF-2019-6448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
PRODERADA

Página 21 de 48  
Página 5 de 16  
BAC. N° 13.168

\* **Mejor Tratamiento de Soporte**

- <sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes
- <sup>b</sup> N/A = "No procede"; no hubo pacientes respondedores, por lo que el IC del 95% no procede
- <sup>c</sup> Intervalo de confianza del 95% para el hazard ratio
- <sup>d</sup> La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

**Estudio 2**

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

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

**Dosis total más alta en los ensayos clínicos**

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

**Población pediátrica**

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

**Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración inicial de siltuximab (a dosis de 0,9 a 15 mg/kg), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) aumentan proporcionalmente a la dosis, mientras que el aclaramiento es independiente de la dosis. Tras la administración de una dosis única siguiendo la pauta recomendada (11 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas), el aclaramiento fue de  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/día y la semivida de  $16,3 \pm 4,2$  días. Tras la administración de dosis repetidas según la pauta recomendada, se vio que el aclaramiento de siltuximab no variaba con el tiempo y la acumulación sistémica era moderada (índice de acumulación de 1,7). En concordancia con

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI-PING-TSANG

CO-DIRECTORA

Página 22 de 48 APODERADA

Página 6 de 16

MAT. NAC. N° 13.168

la semivida observada después de la dosis inicial, las concentraciones séricas alcanzaban el estado estacionario después de la sexta perfusión (intervalos cada 3 semanas), siendo la media ( $\pm$ DE) de concentración máxima y mínima de  $332 \pm 139$  y  $84 \pm 66$  mcg/ml, respectivamente.

### Inmunogenicidad

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

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

### Poblaciones especiales

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

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

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO. DIRECTORA TÉCNICA

Página 23 de 48

Página 7 de 16

COOPERADA  
N° 13.1

### ***Insuficiencia hepática***

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

### **Población pediátrica**

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

### **Posología**

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HOEI PING TANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Página 24 de 48

Página 8 de 16

cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

#### *Criterios de tratamiento*

Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.

**Tabla 3: Criterios de tratamiento**

Parámetro analítico	Requisitos previos a la primera administración de SYLVANT	Criterios de retratamiento
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina <sup>a</sup>	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)

<sup>a</sup> SYLVANT puede aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con ECM

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal y/o hepática*

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de siltuximab en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### *Población pediátrica*

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

No se dispone de datos.

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. UNIFILIPING TSANG

Página 9 de 16

Página 25 de 48

N° 13.168



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

#### Neoplasia maligna

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

#### Perforación gastrointestinal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios no clínicos se ha demostrado que la interleuquina-6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de siltuximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente alterar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de siltuximab en pacientes tratados con medicamentos concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEL PINO TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

PODERADA  
Página 27 de 48  
Página 11 de 16  
MAT. NAC. N° 13.168



que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).

### Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en esta población.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

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

#### Mujeres en edad fértil

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

#### Lactancia

Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna.

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

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

#### Fertilidad

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA  
Página 28 de 48. PC DERADA  
MAY. NAC. N° 13.168

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil de seguridad**

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

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

En la tabla 4 se indican las frecuencias de las RAM identificadas en los 82 pacientes con ECM (Estudio 1 y Estudio 2) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas.

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

**Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 4 se recogen las RAM observadas en los pacientes con ECM tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se distribuyen en grupos de frecuencia de acuerdo a las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con siltuximab en los estudios clínicos con ECM<sup>a</sup>**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Frecuencia</b>	
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 29 de 49  
MAT. NAG: N° 43:168

Página 13 de 16

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
frecuentes	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
muy frecuentes	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos vasculares</b>	
muy frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
muy frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
muy frecuentes	Exantema maculopapuloso, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
muy frecuentes	Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
muy frecuentes	Edema localizado
<b>Exploraciones complementarias</b>	
muy frecuentes	Aumento de peso

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 14 de 16  
Página 30 de 48 N° 13.168

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Incompatibilidades

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

### Conservación

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

### Después de la reconstitución y la dilución

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

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

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

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
- **SYLVANT 100 mg:** Permitir que el vial o los viales de 100 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- **SYLVANT 400 mg:** Permitir que el vial o los viales de 400 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Página 31 de 48  
MAT. NAC. N° 13.168

- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizada para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **PRESENTACIÓN**

SYLVANT 100 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

SYLVANT 400 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

Presentado en viales de vidrio provistos de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Fecha de última revisión:

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA

C.C. N° 15.

Página 16 de 16

Página 32 de 48

## PROYECTO DE PROSPECTO

**SYLVANT®****SILTUXIMAB 100 Y 400 mg**

Polvo liofilizado

para solución para perfusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Administración por vía intravenosa

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada vial de SYLVANT 100 mg de uso único contiene:

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	100	110
Sacarosa	169	186
L-Histidina	3,7	4,1
Polisorbato 80	0,8	0,9

\* Estos valores representan un 10% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

Después de la reconstitución, la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.

Cada vial de SYLVANT 400 mg de uso único contiene:

<i>Componente</i>	<i>Valor nominal mg/vial</i>	<i>mg/vial*</i>
Siltuximab	400	420
Sacarosa	677	711
L-Histidina	14,9	15,7
Polisorbato 80	3,2	3,4

\* Estos valores representan un 5% de sobrellenado para compensar las pérdidas producidas durante la extracción luego de la reconstitución.

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

**ACCION TERAPEUTICA**

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

IF-2019-64748905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TECNICA

33 APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

Página 1 de 16

Página 33 de 48

## **INDICACIONES**

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

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Propiedades farmacodinámicas**

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

### **Mecanismo de acción**

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

### **Efectos farmacodinámicos**

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

### **Biomarcadores**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Página 2 de 16  
Pág. N° 13.16.

Página 34 de 48

Eficacia clínica y seguridad**Estudio 1**

El estudio Fase II, multinacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo se ha realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de siltuximab (11 mg/kg cada 3 semanas) comparado con placebo en combinación con el mejor tratamiento de soporte (MTS) en pacientes con ECM. El tratamiento se continuaba hasta que se producía el fracaso terapéutico (definido como la progresión de la enfermedad en base a la intensificación de los síntomas, la progresión radiológica o el deterioro del estado funcional) o una toxicidad inaceptable. Un total de 79 pacientes con ECM sintomática fueron aleatorizados y tratados. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo 20-74) en el brazo de siltuximab y de 48 años (intervalo 27-78) en el brazo con placebo. Se incluyeron más pacientes varones en el brazo con placebo (85%, frente a 56% en el brazo con siltuximab). El estado funcional del ECOG (0/1/2) en el momento basal se valoró en 42%/45%/13% en el brazo de siltuximab y en 39%/62%/0% en el brazo de placebo, respectivamente. En el momento basal, el 55% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 65% de los pacientes del brazo con placebo habían recibido tratamiento sistémico previo para la ECM y el 30% de los pacientes del brazo con siltuximab y el 31% del brazo con placebo se estaban tratando con corticosteroides. La distribución de subtipos histológicos fue similar en ambos brazos: 33% tenían la variante hialino-vascular, 23% la variante plasmocelular y un 44% la variante mixta.

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

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

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

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

Criterios de valoración de la eficacia	Siltuximab+MTS*	Placebo+MTS	Valor p <sup>a</sup>
<b>Variable principal de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión independiente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Variables secundarias de eficacia</b>			
Respuesta tumoral y sintomática duradera (revisión del investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TECNICA

Página 35 de 48

CO. N° 13.168



Mejor respuesta tumoral (revisión independiente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Mejor respuesta tumoral (evaluación del investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento	No alcanzada	134 días	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 1,5 g/dl (0,9 mmol/l) en la Semana 13/población evaluable en cuanto a respuesta de hemoglobina	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duración de la respuesta tumoral y sintomática (días) - revisión independiente; mediana (mín; máx)	340 (55; 676) <sup>b</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A
Respuesta sintomática completa duradera <sup>d</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duración de la respuesta sintomática completa duradera (días), mediana (mín; máx)	472 (169; 762) <sup>e</sup>	N/A	N/A

<sup>a</sup> Mejor Tratamiento de Soporte

<sup>a</sup> Ajustado para el uso de corticosteroides en el momento de la aleatorización

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

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

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

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

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Poderada  
Página 36 de 48  
Página 4 de 18  
AT. NAC. N° 13.168

menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento.

La respuesta de hemoglobina se define como una variación  $\geq 1,5$  g/dl (0,9 mmol/l) con respecto al valor basal en la Semana 13. Se observó una diferencia estadísticamente significativa (61,3% frente al 0% respectivamente;  $p=0,0002$ ) en la respuesta de hemoglobina en el brazo de siltuximab comparado con el brazo placebo.

#### Análisis por subgrupos

El análisis de las variables principal y secundaria en varios subgrupos incluyendo edad (< 65 años o  $\geq 65$  años); raza (blanca o no blanca); zona geográfica (Norteamérica, Europa, Oriente Medio y África o Pacífico asiático); uso basal de corticosteroides (sí y no); tratamiento previo (sí y no); e histología de la ECM (plasmocelular o mixta) reveló sistemáticamente un efecto terapéutico favorable a siltuximab excepto en el subgrupo hialino-vascular en el cual ningún paciente alcanzó la definición de la variable principal. Dentro del subgrupo hialino-vascular, se observó un efecto terapéutico sistemáticamente favorable según todas las variables secundarias más importantes en los pacientes tratados con siltuximab. Los resultados de eficacia seleccionados del Estudio 1 en el subgrupo hialino-vascular están resumidos en la Tabla 2.

**Tabla 2: Criterios de valoración de la eficacia en el subgrupo hialino-vascular en el Estudio 1**

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

IF-2019-64448905-APN-~~DERM~~ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG

CO-DIRECTORA TEP **Página 5 de 16**

Página 37 de 48  
FEDERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

---

\* **Mejor Tratamiento de Soporte**

- <sup>a</sup> Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes
- <sup>b</sup> N/A = "No procede"; no hubo pacientes respondedores, por lo que el IC del 95% no procede
- <sup>c</sup> Intervalo de confianza del 95% para el hazard ratio
- <sup>d</sup> La respuesta sintomática completa se define como una reducción del 100% respecto a la puntuación global de síntomas de la ECM determinada en el momento basal, sostenida al menos durante 18 semanas antes del fracaso del tratamiento

**Estudio 2**

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

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

**Dosis total más alta en los ensayos clínicos**

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

**Población pediátrica**

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

**Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración inicial de siltuximab (a dosis de 0,9 a 15 mg/kg), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) aumentan proporcionalmente a la dosis, mientras que el aclaramiento es independiente de la dosis. Tras la administración de una dosis única siguiendo la pauta recomendada (11 mg/kg administrado una vez cada 3 semanas), el aclaramiento fue de  $3,54 \pm 0,44$  ml/kg/día y la semivida de  $16,3 \pm 4,2$  días. Tras la administración de dosis repetidas según la pauta recomendada, se vio que el aclaramiento de siltuximab no variaba con el tiempo y la acumulación sistémica era moderada (índice de acumulación de 1,7). En concordancia con

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Página 6 de 16  
Página 38 de 48  
AG. N° 13.168

la semivida observada después de la dosis inicial, las concentraciones séricas alcanzaban el estado estacionario después de la sexta perfusión (intervalos cada 3 semanas), siendo la media ( $\pm$ DE) de concentración máxima y mínima de  $332 \pm 139$  y  $84 \pm 66$  mcg/ml, respectivamente.

### Inmunogenicidad

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

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

### Poblaciones especiales

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

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

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIE PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
REGISTRADA

Página 7 de 16  
Página 39 de 48

MAT. NAC. N° 13.168

**Insuficiencia hepática**

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

**Población pediátrica**

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

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

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

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

**Posología**

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa

IF-2019-64448905-APN/DERM#ANMAT

FARM. HUEI PINO **Página 8 de 16**  
 COPIA TÉCNICA  
 PÁGINA 40 de 48  
 INDEPENDENCIA  
 N.º 13.168

cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.

#### *Criterios de tratamiento*

Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.

**Tabla 3: Criterios de tratamiento**

Parámetro analítico	Requisitos previos a la primera administración de SYLVANT	Criterios de retratamiento
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/l$	$\geq 1,0 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobina <sup>a</sup>	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)	< 17 g/dl (10,6 mmol/l)

<sup>a</sup> SYLVANT puede aumentar los niveles de hemoglobina en pacientes con ECM

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

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

##### *Insuficiencia renal y/o hepática*

No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de siltuximab en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

##### *Población pediátrica*

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

No se dispone de datos.

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA **Página 9 de 16**

Página 41 de 48 T. NAC. N° 13.168

### Forma de administración

Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

#### Infecciones graves activas concurrentes

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

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

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

En todos los estudios clínicos con SYLVANT se excluyeron a los pacientes con infecciones clínicamente significativas, incluyendo aquellos que se sabía que eran positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B. Se notificaron dos casos de reactivación de hepatitis B cuando se administró SYLVANT de forma concomitante con alta dosis de dexametasona, y bortezomib, meflalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple.

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

#### Vacunas

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

#### Parámetros lipídicos

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

Durante la perfusión intravenosa de SYLVANT, las reacciones leves a moderadas a la perfusión pueden

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA  
Página 42 de 48  
Página 10 de 16  
M.P. NAC. N° 13.168

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

#### Neoplasia maligna

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

#### Perforación gastrointestinal

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En estudios no clínicos se ha demostrado que la interleuquina-6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a siltuximab puede conllevar un aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de siltuximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente alterar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de siltuximab en pacientes tratados con medicamentos concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de siltuximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban siltuximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI-FING TSANG

CO-DIRECTOR

Página 43 de 48 APODERADA

MAT. NAC. N° 13.101



que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).

### Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones en esta población.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

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

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

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

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

#### Mujeres en edad fértil

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

#### Lactancia

Se desconoce si siltuximab se excreta en la leche materna.

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

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

#### Fertilidad

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TRANG

CO-DIRECTOR **Página 12 de 18**

Página 44 de 48 APODERADO  
MAY. 1993. N° 10.111

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen del perfil de seguridad**

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

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

En la tabla 4 se indican las frecuencias de las RAM identificadas en los 82 pacientes con ECM (Estudio 1 y Estudio 2) que fueron tratados con la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas.

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

**Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 4 se recogen las RAM observadas en los pacientes con ECM tratados con siltuximab a la dosis recomendada de 11 mg/kg cada 3 semanas. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se distribuyen en grupos de frecuencia de acuerdo a las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con siltuximab en los estudios clínicos con ECM<sup>a</sup>**

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa
Frecuencia	
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
muy frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis
<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
muy frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
frecuentes	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
muy frecuentes	Hipertrigliceridemia
<b>Trastornos vasculares</b>	
muy frecuentes	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
muy frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
muy frecuentes	Exantema maculopapuloso, prurito
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
muy frecuentes	Insuficiencia renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
muy frecuentes	Edema localizado
<b>Exploraciones complementarias</b>	
muy frecuentes	Aumento de peso

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

#### Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA  
Página 46 de 48 APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Incompatibilidades

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

### Conservación

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

### Después de la reconstitución y la dilución

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

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

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

### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

- Utilice una técnica aséptica.
- Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
- **SYLVANT 100 mg:** Permitir que el vial o los viales de 100 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
- **SYLVANT 400 mg:** Permitir que el vial o los viales de 400 mg de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación. Cada vial se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUÉPPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

AF-ODER/Página 15 de 16  
Página 47 de 48. I.A.C. N° 13.168

- Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
- Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.
- La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un periodo de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizada para su reutilización.
- No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **PRESENTACIÓN**

SYLVANT 100 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

SYLVANT 400 mg: Envase conteniendo un vial de uso único.

Presentado en viales de vidrio provistos de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Fecha de última revisión:

IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUETPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APORTEADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Página 48 de 48

Página 16 de 16



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-64448905-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Julio de 2019

**Referencia:** 4254-16-7 PROYECTO DE PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.07.16 17:31:33 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.07.16 17:31:43 -03'00'

**Prospecto: Información para el Paciente**  
**SYLVANT 100 y 400 mg**  
**SILTUXIMAB**  
**Polvo liofilizado**  
**para solución para perfusión**  
**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

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

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

**Contenido del prospecto**

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

**1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza**

**Qué es SYLVANT**

SYLVANT es un medicamento que contiene el principio activo siltuximab. Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que se une selectivamente a un antígeno (una proteína objetivo) del cuerpo llamada interleucina-6 (IL-6).

**Para qué se utiliza SYLVANT**

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

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

**Cómo funciona SYLVANT**

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT

### No le deben administrar SYLVANT si:

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

### Advertencias y precauciones

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

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

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

### Reacciones alérgica

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

### Infecciones

Puede ser más propenso a tener infecciones mientras está recibiendo tratamiento con SYLVANT.

Estas infecciones pueden ser graves, como neumonía o septicemia (también llamada "sepsis").

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

### Niños y adolescentes

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

### Uso de SYLVANT con otros medicamentos

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

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

- Teofilina, que se utiliza para tratar el asma
- Warfarina, un anticoagulante



- Ciclosporina, que se utiliza durante y después de un trasplante de órgano
  - Anticonceptivos orales, que se utilizan para evitar el embarazo.
- Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar SYLVANT.

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo usar SYLVANT**

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

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

#### **Si recibe más SYLVANT del que debe**

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

#### **Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT**

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

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

**Otros efectos adversos son:**

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

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

- Disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- Picor
- Erupción cutánea
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Anomalías en las pruebas de la función renal
- Hinchazón de los brazos, las piernas, el cuello o la cara
- Presión arterial alta
- infecciones respiratorias – tales como de nariz, senos nasales o garganta
- Resfriado
- Dolor o molestias de estómago
- aumento de peso.

#### **Comunicación de efectos adversos**

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

#### 5. Conservación de SYLVANT

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El vial de 100 mg tiene un periodo de validez de 3 años. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

El vial de 400 mg tiene un periodo de validez de 2 años. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de SYLVANT

- El principio activo es siltuximab.
- Sylvant 100 mg: Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Sylvant 400 mg: Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son: L-histidina, polisorbato 80 y sacarosa.

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

1. Utilice una técnica aséptica.
2. Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
3. Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación.  
Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.  
Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20.00 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
4. Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituídos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
5. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con Dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de Dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.

6. La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un período de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizado para su reutilización.
7. No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
8. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

**"Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes"**

Elaborado en Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°  
Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

FARM. HUELPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2019-64447867-AR-DEBM#ANMAT  
Pag. 6 de 6

**Prospecto: Información para el Paciente**  
**SYLVANT 100 y 400 mg**  
**SILTUXIMAB**  
**Polvo liofilizado**  
**para solución para perfusión**  
**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

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

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

**Contenido del prospecto**

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

**1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza**

**Qué es SYLVANT**

SYLVANT es un medicamento que contiene el principio activo siltuximab. Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que se une selectivamente a un antígeno (una proteína objetivo) del cuerpo llamada interleucina-6 (IL-6).

**Para qué se utiliza SYLVANT**

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

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

**Cómo funciona SYLVANT**

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT

### No le deben administrar SYLVANT si:

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

### Advertencias y precauciones

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

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

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

### Reacciones alérgicas

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

### Infecciones

Puede ser más propenso a tener infecciones mientras está recibiendo tratamiento con SYLVANT.

Estas infecciones pueden ser graves, como neumonía o septicemia (también llamada "sepsis").

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

### Niños y adolescentes

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

### Uso de SYLVANT con otros medicamentos

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

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

- Teofilina, que se utiliza para tratar el asma
- Warfarina, un anticoagulante

- Ciclosporina, que se utiliza durante y después de un trasplante de órgano
  - Anticonceptivos orales, que se utilizan para evitar el embarazo.
- Si alguna de las situaciones anteriores le aplican a usted (o si no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar SYLVANT.

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo usar SYLVANT**

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

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

#### **Si recibe más SYLVANT del que debe**

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

#### **Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT**

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

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

FARM. HUELTONS YEANG 867-APN-DEBM#ANMAT  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168

Pag. 3 of 6

#### 4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

**Otros efectos adversos son:**

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

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

- Disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- Picor
- Erupción cutánea
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Anomalías en las pruebas de la función renal
- Hinchazón de los brazos, las piernas, el cuello o la cara
- Presión arterial alta
- infecciones respiratorias – tales como de nariz, senos nasales o garganta
- Resfriado
- Dolor o molestias de estómago
- aumento de peso.

#### Comunicación de efectos adversos

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

#### 5. Conservación de SYLVANT

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El vial de 100 mg tiene un periodo de validez de 3 años. No se debe utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.



El vial de 400 mg tiene un periodo de validez de 2 años. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de SYLVANT

- El principio activo es siltuximab.
- Sylvant 100 mg: Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Sylvant 400 mg: Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son: L-histidina, polisorbato 80 y sacarosa.

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

1. Utilice una técnica aséptica.
2. Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituida de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
3. Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación.  
Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.  
Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20.00 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
4. Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituidos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
5. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituida hasta 250 ml con Dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituido de la bolsa de 250 ml de Dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituida de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.

FARM. HUIEPPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
ASUBERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Pag. 5 of 6

6. La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un período de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizado para su reutilización.
7. No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
8. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

**“Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”**

Elaborado en Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°  
Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión: / /

FARM HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

MAT. NAC. N° 12.149

IF-2019-84477867-APN-DEEM#ANMAT

Pág. 6 of 6

**Prospecto: Información para el Paciente**  
**SYLVANT 100 y 400 mg**  
**SILTUXIMAB**  
 Polvo liofilizado  
 para solución para perfusión  
**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

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

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

**Contenido del prospecto**

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

**1. Qué es SYLVANT y para qué se utiliza**

**Qué es SYLVANT**

SYLVANT es un medicamento que contiene el principio activo siltuximab. Siltuximab es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada) que se une selectivamente a un antígeno (una proteína objetivo) del cuerpo llamada interleucina-6 (IL-6).

**Para qué se utiliza SYLVANT**

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

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

**Cómo funciona SYLVANT**

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SYLVANT

### No le deben administrar SYLVANT si:

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

### Advertencias y precauciones

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

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

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

### Reacciones alérgica

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

### Infecciones

Puede ser más propenso a tener infecciones mientras está recibiendo tratamiento con SYLVANT.

Estas infecciones pueden ser graves, como neumonía o septicemia (también llamada "sepsis").

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

### Niños y adolescentes

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

### Uso de SYLVANT con otros medicamentos

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

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

- Teofilina, que se utiliza para tratar el asma
- Warfarina, un anticoagulante

- Ciclosporina, que se utiliza durante y después de un trasplante de órgano
- Anticonceptivos orales, que se utilizan para evitar el embarazo.

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo usar SYLVANT**

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

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

#### **Si recibe más SYLVANT del que debe**

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

#### **Si olvida o no acude a su cita para recibir SYLVANT**

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

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

**Otros efectos adversos son:**

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

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

- Disminución del número de glóbulos blancos (neutropenia)
- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- Picor
- Erupción cutánea
- niveles elevados de lípidos en sangre (hipertrigliceridemia)
- Anomalías en las pruebas de la función renal
- Hinchazón de los brazos, las piernas, el cuello o la cara
- Presión arterial alta
- infecciones respiratorias — tales como de nariz, senos nasales o garganta
- Resfriado
- Dolor o molestias de estómago
- aumento de peso.

#### Comunicación de efectos adversos

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

#### 5. Conservación de SYLVANT

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

El vial de 100 mg tiene un periodo de validez de 3 años. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

FARMIP 2019-64447867-ARN-DERM#ANMAT

COORDINADORA TÉCNICA

APROBADA

MAY. NAC. N° 13.168

Página 16 de 18

El vial de 400 mg tiene un periodo de validez de 2 años. No se deber utilizar si observa partículas opacas o extrañas y/o la solución presenta decoloración después de la reconstitución.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de SYLVANT

- El principio activo es siltuximab.
- Sylvant 100 mg: Cada vial de un solo uso contiene 100 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Sylvant 400 mg: Cada vial de un solo uso contiene 400 mg de siltuximab. Después de la reconstitución la solución contiene 20 mg de siltuximab por ml.
- Los demás componentes (excipientes) son: L-histidina, polisorbato 80 y sacarosa.

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

La siguiente información va dirigida únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

1. Utilice una técnica aséptica.
2. Calcular la dosis, el volumen total de solución reconstituída de SYLVANT necesario y el número de viales necesarios. La aguja recomendada para la preparación es del calibre 21 de 1½ pulgadas (38 mm). Las bolsas de perfusión (250 ml) deben contener Dextrosa al 5% y deben estar hechas de policloruro de vinilo (PVC), o poliolefina (PO), o polipropileno (PP), o polietileno (PE). Como alternativa se pueden usar frascos de PE.
3. Permitir que el vial o los viales de SYLVANT alcancen la temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante unos 30 minutos. SYLVANT se debe mantener a temperatura ambiente durante todo el tiempo que dure la preparación.  
Cada vial de 100 mg se debe reconstituir con 5.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.  
Cada vial de 400 mg se debe reconstituir con 20.00 ml de agua estéril para preparaciones inyectables de un solo uso hasta obtener 20 mg/ml de solución.
4. Girar suavemente (NO AGITAR NI MEZCLAR EN VÓRTEX NI GIRAR CON FUERZA) los viales reconstituídos para ayudar a la disolución del polvo. No se debe retirar el contenido hasta que se haya disuelto completamente todo el polvo. El polvo se debe disolver en menos de 60 minutos. Inspeccionar los viales para detectar partículas y decoloración antes de la preparación de la dosis. No usar en presencia de partículas extrañas o visiblemente opacas y/o de una decoloración de la solución.
5. Diluir el volumen total de la dosis de solución reconstituída hasta 250 ml con Dextrosa estéril al 5%, retirando un volumen igual al volumen de SYLVANT reconstituído de la bolsa de 250 ml de Dextrosa al 5%. Añadir lentamente el volumen total de la solución reconstituída de SYLVANT a la bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar con suavidad.

FAMIL 3019-64447867-APN-DEBM#ANMAT

CO-DIRECTORA TÉCNICA

ABOGRADA

MAT. HAC. N° 13.160

Página 17 de 18

6. La solución reconstituida no se debe conservar más de dos horas antes de su adición a la bolsa de perfusión intravenosa. La perfusión se debe completar en las 6 horas siguientes a la adición de la solución reconstituida a la bolsa de perfusión. Administrar la solución diluida durante un período de 1 hora utilizando equipos de administración revestidos de PVC, o poliuretano (PU), o PE, con un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,2 micras. SYLVANT no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe conservar ningún resto de solución para perfusión no utilizado para su reutilización.
7. No se han realizado estudios de compatibilidad físicos bioquímicos para evaluar la administración conjunta de SYLVANT con otros medicamentos. No se debe administrar la perfusión de SYLVANT junto con otros fármacos utilizando la misma vía intravenosa.
8. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

**“Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”**

Elaborado en Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA  
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°  
Directora Técnica: Georgina Rodríguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha de última revisión:    /    /   

FARM. HUETTINGER  
CS-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
N° 13.168

IF-2019-64447867-APN-DERM#ANMAT

Pag. 6 of 6





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-64447867-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Julio de 2019

**Referencia:** 4254-16-7 INFORMACION PARA EL PACIENTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.07.16 17:28:58 -0300

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT.30715117564  
Date: 2019.07.16 17:28:58 -0300

# ANEXO 9

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 124

**PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD**

**SYLVANT (SILTUXIMAB)**

**TABLA DE CONTENIDO**

1	Prevalencia de la enfermedad	Pág. 2
2	Indicaciones del producto	Pág. 2
3	Formulario para el Registro de pacientes tratados con el medicamento	Anexo A
4	Formulario para la recopilación de reacciones adversas	Anexo A
5	Resumen del prospecto destinado a los profesionales	Pág. 2
6	Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para pacientes y para aquellos que los asistan.	Pág. 2
7	Consentimiento informado por escrito acorde con la Ley de Derecho de Paciente	Anexo B
8	Resumen de los beneficios para el paciente y riesgos	Pág. 3
9	Plan de Gestión de Riesgos	Anexo C

FARM. HUEL PINO-ESNAÑO  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD**

Ver en ANEXO C el documento "Plan de Gestión de Riesgos" Punto 2.1.1 – Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población destinataria.

**2. INDICACIONES DEL PRODUCTO**

Se detallan las indicaciones del prospecto propuesto:

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

**3. FORMULARIO PARA EL REGISTRO DE PACIENTES TRATADOS CON EL MEDICAMENTO.**

Se adjunta en el Anexo A "FORMULARIO DE REGISTRO PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SYLVANT".

**4. FORMULARIO PARA LA RECOPIACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.**

Se adjunta en el Anexo A "FORMULARIO DE REGISTRO PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SYLVANT" que incluye también el "FORMULARIO DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS".

**5. RESUMEN DEL PROSPECTO DESTINADO A LOS PROFESIONALES**

No Aplicable. Se distribuirá el prospecto para profesionales completo.

**6. GUÍA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD, PARA PACIENTES Y PARA AQUELLOS QUE LOS ASISTAN.**

Se detalla en el prospecto profesional propuesto y el prospecto de información para pacientes propuesto.

**7. CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO ACORDE CON LA LEY DE DERECHO DE PACIENTE**

Se adjunta en el Anexo B.

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
XPODERADA

IF-2019-64446692-APN-DEEM#ANMAT

000690

**8. RESUMEN DE LOS BENEFICIOS PARA EL PACIENTE Y RIESGOS**

Los beneficios del tratamiento de siltuximab en ECM compensan los riesgos. Esta conclusión está basada principalmente en los resultados del Estudio CNTO328MCD2001, un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, de placebo controlado para evaluar la eficacia y seguridad de siltuximab + mejor tratamiento de apoyo comparada con el mejor tratamiento de apoyo en 79 sujetos con ECM y soportado por datos del Estudio C0328T03, un estudio abierto de Fase 1, no aleatorizado, de búsqueda de dosis para evaluar la seguridad y la farmacocinética de múltiples regímenes de dosificación de siltuximab administrados como una infusión IV para el tratamiento de sujetos con varios desórdenes hematológicos, en los cuales 35 sujetos con ECM y 2 sujetos con enfermedad unicéntrica de Castleman fueron tratados. Los datos interinos del Estudio CNTO328MCD2002 en curso, un estudio abierto de Fase 2, multicéntrico para evaluar la seguridad e largo plazo con siltuximab en sujetos con ECM, en los que los datos de 19 sujetos con ECM que fueron tratados previamente con siltuximab en el Estudio C0328T03 fueron analizados también soportan esta conclusión.

Los resultados del estudio CNTO328MCD2001 indican que siltuximab en combinación con BSC lleva a una respuesta duradera de tumor y sintomática clínicamente relevantes en pacientes con ECM. La respuesta durable de tumor y sintomática fue estadística y significativamente mayor en los sujetos tratados con siltuximab en comparación con los sujetos tratados con placebo (34 % contra 0 %, respectivamente;  $p = 0.0012$ ). Este criterio de valoración principal fue evaluado mediante una revisión radiológica independiente de la respuesta tumoral y una evaluación por un investigador de la respuesta sintomática. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en 3 de los 6 criterios de valoración secundarios jerárquicamente probados: (1) la tasa de respuesta tumoral tanto por revisión radiológica central y la evaluación del investigador fue significativamente mayor en los sujetos tratados con siltuximab en comparación con los sujetos tratados con placebo (2) el tiempo de fracaso del tratamiento fue significativamente mayor en los sujetos tratados con siltuximab en comparación con los sujetos tratados con placebo (3) se observó un aumento de la hemoglobina de al menos 1,5 g/dl en la semana 13 y la resolución de la anemia en pacientes anémicos con una frecuencia significativamente mayor en los sujetos tratados con siltuximab en comparación con los sujetos tratados con placebo. Todos los demás criterios de eficacia probados también demostraron un beneficio clínico en los sujetos tratados con siltuximab: (1) los sujetos tratados con siltuximab tuvieron una mayor mejoría de síntomas en comparación con los sujetos tratados con placebo; con muchos más sujetos tratados con siltuximab mostrando una resolución completa de los síntomas durante al menos 18 semanas en comparación con los sujetos tratados con placebo (2); la tasa de supervivencia a 1 año fue del 100 % en los sujetos tratados con siltuximab y del 92% en los sujetos tratados con placebo (3); se observó una tendencia hacia una mayor interrupción de corticosteroides en sujetos tratados con siltuximab; (4) una disminución sostenida en los parámetros inflamatorios como la PCR (proteína reactiva), ERS (eritrosedimentación) y fibrinógeno, así como aumentos en los niveles de albúmina se observaron en los sujetos tratados con siltuximab; (5) hallazgos de los 3 instrumentos PRO (resultados informados por los pacientes) para evaluar los síntomas y el

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARI. HUELPIG TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Página 4 de 124

000691

funcionamiento soportaron el beneficio clínico de siltuximab. Además, el efecto del tratamiento favoreció a siltuximab en los diferentes subgrupos. Los resultados de eficacia del estudio aleatorizado CNTO328MCD2001 se apoyan en los resultados de eficacia del estudio C0328T03 de la Fase 1, en el que se observó una tasa de respuesta tumoral consistente a través de revisión central y de la evidencia consistente de control de los síntomas clínicos. La durabilidad del beneficio del tratamiento se ve apoyado adicionalmente por la duración prolongada del control de la enfermedad en el estudio de extensión CNTO328MCD2002, con una duración mediana del control de la enfermedad de más de 5 años, y una duración máxima del tratamiento de más de 7 años.

La supresión rápida y sostenida de niveles de PCR de suero (un marcador de bioactividad IL-6) en sujetos con ECM se observó sólo en el grupo siltuximab (no en el grupo placebo) en el estudio CNTO328MCD2001, lo cual es indicativo de neutralización in vivo de bioactividad IL-6. Los sujetos con enfermedad de Castleman tratados a la dosis objetivo de 11 mg/kg cada 3 semanas en el estudio C0328T03 mostraron una mayor disminución de los niveles de PCR sistémicos en comparación con aquellos tratados con 8.3 mg/kg cada 3 semanas, apoyando las observaciones de eficacia clínica. Por otra parte, la supresión de PCR rápida y sostenida observada en una dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas también fue observada a 15 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con tumores sólidos (Estudio CNTO328STM2001). Estos resultados indican que a la dosis objetivo de 11 mg/kg cada 3 semanas, el IL-6 bioactivo es adecuadamente suprimido.

La información de seguridad integrada demuestra un perfil favorable con el tratamiento prolongado con siltuximab a la dosis y la frecuencia propuestas (11 mg/kg cada 3 semanas). La duración de la exposición fue más del doble en los sujetos tratados con siltuximab, sin embargo, el perfil de seguridad (incidencia de AEs, AEs y SAEs de grado 3 o superior) fue similar para sujetos tratados con placebo y con siltuximab en la población con ECM.

La incidencia de SAEs de infecciones e infestaciones, AEs de grado 3 o superior y AEs que llevaron a retrasos de la dosis o suspensión de la dosis en pacientes tratados con siltuximab, fue similar a la de los sujetos tratados con placebo. Se observaron anomalías de laboratorio tales como neutropenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia y niveles de creatinina incrementados; sin embargo, estos fueron predominantemente de bajo grado y de relevancia clínica limitada, con retrasos en el tratamiento interrupciones o discontinuaciones poco frecuentes. No hubo ningún efecto sobre el intervalo QT y ni se observó un aumento en el riesgo de arritmias cardíacas en los sujetos tratados con siltuximab. Reacciones relacionadas con la infusión fueron reportados con poca frecuencia, y generalmente eran de bajo grado y manejables; las interrupciones de dosis y abandonos fueron poco frecuentes. Sólo 1 de la muestra de 1 de los 583 pacientes evaluables de todos los estudios clínicos patrocinados por la compañía dieron positivo para anticuerpos anti- siltuximab. No se observó evidencia de toxicidad acumulada después de un tratamiento prolongado (hasta 7.2 años de tratamiento) con siltuximab en pacientes con ECM. El perfil de seguridad fue consistente en los subgrupos (por ejemplo, edad al inicio del estudio, sexo, raza, función renal o hepática, distribución geográfica). El perfil de seguridad para los estudios de monoterapia integrados en

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 5 de 124 MAT. NAC. N° 13.168

000692

diversos tipos de enfermedad fue similar a la observada en los estudios de monoterapia integrados en ECM y no se identificaron problemas de seguridad relacionados con la dosis. En los estudios de terapia combinada en el mieloma múltiple, no se observaron problemas de seguridad adicionales.

En conclusión, los resultados del estudio CNTO328MCD2001, el primer estudio aleatorizado realizado en ECM, proporcionan evidencia convincente de que siltuximab administrada por vía intravenosa a 11 mg/kg cada 3 semanas proporciona beneficios clínicos y tiene un perfil beneficio: riesgo favorable en esta población de pacientes. El beneficio clínico se demuestra por el la respuesta duradera de tumor y sintomática, una mejora marcada en el tiempo de fracaso del tratamiento y en el tiempo hasta el siguiente tratamiento, una mejora en las anomalías de laboratorio clínicamente relevantes relacionados con la enfermedad (por ejemplo, normalización de la hemoglobina) y en los marcadores inflamatorios y una mejora en los síntomas relacionados con ECM y funcionamiento físico. Los hallazgos del estudio CNTO328MCD2001 están confirmados adicionalmente por los resultados de eficacia del estudio C0328T03, y los resultados provisionales del estudio CNTO328MCD2002, que proporcionan pruebas de control de la enfermedad a largo plazo por más de 5 años en pacientes con ECM. Estos resultados, junto con el perfil de seguridad favorable en esta población permitiendo una dosificación prolongada, proporcionan pruebas convincentes de que los beneficios de la siltuximab son clínicamente significativos y favorables en relación con el perfil de seguridad para el tratamiento de pacientes con ECM.

### Referencias

Actemra Estados Unidos (prospecto). Genentech, Inc. Miembro del grupo Roche. 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2013.

Beck JT, Hsu S, Wijdenes J, et al. Alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994; 330:602.

Bertero MT, De Maestri M, Caligaris-Cappio F. Cyclophosphamide/cyclosporin-A treatment of multicentric Castleman's disease with Kaposi's sarcoma. *Haematologica*. 2000; 85(2):216-217.

Bollen J, Polstra A, Van Der Kuyf A, Weel J, Noorduyn L, et al. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient: case report. *BMC Blood Disord*. 2003; 3(1):1-5.

Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer*. 1999;85(3):706-717.

Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years; translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol*. 2005;129(1):3-17.

Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital, weekly clinicopathological exercises: founded by Richard C. Cabot. *New Engl J Med*. 1954;251(10):396-400.

Cervera Grau JM, Galiana Esquerdo G, Llorca Ferrándiz C, Bricetto García H, Díaz Castellano M, Ferriz Moreno P. Complete remission in a pancytopenic HIV negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman's disease induced with anti-CD20. *Clin Transl Oncol*. 2006 Jul;8(7):540-541

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG  
Página 6 de 10 DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
EAT. NAC. N° 13.168



- Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman's disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001; 92(3):670-676.
- Colleoni GW, Duarte LC, Kerbauy FR and et al. 2-chloro-deoxyadenosine induces durable complete remission in Castleman's disease but may accelerate its transformation to non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2003;42(7):784-787.
- Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16(4):236-246.
- Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res*. 2008;142:293-330.
- Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ and et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012;87(11):997-1002.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991 Apr. 13;337(8746):867-872.
- El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Oncologist*. 2011;16(4):497-511.
- Fajgenbaum D, Rosenbach M, van Rhee F, Nasir A, Reutter J. Eruptive cherry hemangiomas associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(2):204-208.
- Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
- Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A, Bourhis JH. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol*. 2003 Dec.;82(12):766-768.
- Greiner T, Armitage JO, Gross TG. Atypical lymphoproliferative diseases. *Amer Soc Hemat* 2000;133-146. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8):657-662.
- Hess G, Wagner V, Kreft A, Heussel CP, Huber C. Effects of bortezomib on pro-inflammatory cytokine levels and transfusion dependency in a patient with multicentric Castleman disease. *Br J Haematol*. 2006;134(5):544-545.
- Ide M, Ogawa E, Kasagi K, Kawachi Y, Ogino T. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol*. 2003; 121(5):818-819.
- Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, Kasagi K, Ogino T. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):119-123.
- Iyonaga K, Ichikado K, Muranaka H, Fujii K, Yamaguchi T et al. Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide. *Intern Med*. 2003; 42(2):182-186.
- Kahn F, Fagerström A, Segelmark M, and Bakoush O. Irreversible Kidney Damage due to Multicentric Castleman's Disease. *Libyan J Med, AOP: 080108: 1-5*.
- Katsune A, Miyai T, Suzuki H, et al. Interleukin-6 overexpression cannot generate serious disorders in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;82(2):117-124.

IF-2010-6446692-APN DERM#ANMAT

MARIANO PING TRANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N. 13.168

Página 7 de 124



- Katsume A, Saito H, Yamada Y, et al. Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice. *Cytokine*. 2002;20(6):304-311.
- Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Le KH, Hyun MS et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006; 85:545-546.
- Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. A phase I, open-label study of Siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with b-cell non-hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3659-3670.
- Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol*. 2003; 73(1):48-53.
- Marietta M, Pozzi S, Luppi M, Bertesi M, Cappi C et al. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur J Haematol*. 2003; 70(3):181-182.
- Miltenyi Z, Toth J, Gonda A, Tar I, Remenyik E, Illes A. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res*. 2009; 15(3):375-381.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science*. 1996;274(5293):1739-1744.
- Munoz J, Naing A, Ming Qi, Kurzrock R. Cutaneous Castleman disease. *British Journal of Haematology*. 2012; 157:652.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005b;106(8):2627-2632.
- Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol*. 2005;78(4):302-305.
- Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Consultado el 01 de noviembre de 2012.
- Park JB, Hwang JH, Kim H, et al. Castleman disease presenting with jaundice: a case with the multicentric hyaline vascular variant. *Korean J Intern Med*. 2007;22(2):113-117.
- Park HY, Lee JJ, Lee JB, et al. Castleman's Disease with Cutaneous Involvement Manifesting as Multiple Violaceous Plaques on Entire Body. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 2):S169-S174.
- Pastor MA, Vasco B, Mosquera JM, Debán G, Bautista P, Requena L. Two HHV8-related illnesses in a HIV- negative patient: Kaposi's sarcoma and multicentric Castleman's disease. Response to treatment with Rituximab and CHOP. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(6):385-390.
- Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC, Bourantas CL. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(4):333-335.
- Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol*. 1993; 20:636-647.
- Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M, et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol*. 2012;158(3):421-423.
- Rieu P, Droz D, Gessain A, Grünfeld JP, Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet*. 1999;354(9186):1262-1263.

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUIEI PING TRAIROS  
CO-DIRECTOR TÉCNICA  
APODERADA

Página 8 de 124

MAT. NAC. N° 13.168

RoActemra (Summary of Product Characteristics) 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, United Kingdom. Roche Registration Limited, 2012.

Saeed-Abdul-Rahman I, Al-Amri AM. Castleman disease. Korean J Hematol. 2012;47(3):163-177.

Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease. Leuk Lymphoma. 2011;52(8):1517-1522.

Sobas MA, Alonso-Vence N, Diaz Arias J, Bendaña Lopez A, Fraga Rodriguez M, Bello Lopez JL. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). Ann Hematol. 2010;89(2):217-219.

Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. Am J Hematol. 2006;81(4):303-304.

Szturz P, Moulis M, Adam Z, et al. Castleman disease. Klin Onkol. 2011;24(6):424-434.

Szturz P, Adam Z, Chovancová J, et al. Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. Leuk Lymphoma. 2012;53(10):2089-2091.

Szturz P, Adam Z, Reháč Z, et al. Castleman disease: retrospective single-center study of therapeutic results in 10 patients. Klin Onkol. 2013;26(2):124-134.

Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. Ann Surg 2012;255:677-684.

van Rhee F, Fayad L, Voorhes P, et al. CNTO 328, a monoclonal antibody to interleukin-6, is active as a single agent in Castleman's disease: Preliminary results of a Phase I study. Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008. Abstract 1008.

van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8(7):486-498.

Zhao X, Shi R, Jin X, Zheng J. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):430-432.

## 9. PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

Se adjunta en el Anexo C.

FARM. HUEI-PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
NAT. NAC. N° 13.168

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

# ANEXO A

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Página 10 de 124


**FORMULARIO DE REGISTRO PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SYLVANT®**
**INSTRUCTIVO:**

Estimado Doctor/a: Con la finalidad de cumplimentar el requerimiento de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), el presente formulario deberá ser completado para permitir llevar un registro de los pacientes en tratamiento con SYLVANT®.

Agradecemos su colaboración completando todos los datos e incluyendo copia de este formulario en la Historia Clínica del paciente.

MEDICO TRATANTE	
NOMBRE Y APELLIDO	
MATRICULA N°	
INSTITUCIÓN / HOSPITAL	TELÉFONO

DATOS DEL PACIENTE			
INICIALES		EDAD	
SEXO	masculino <input type="radio"/> femenino <input type="radio"/>		
ANTECEDENTES PERSONALES			
MEDICACION CONCOMITANTE	fármaco	dosis/día	fármaco
FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA A TRATAR	____/____/____		
FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON SYLVANT®	____/____/____		

ENFERMEDAD EN TRATAMIENTO CON SYLVANT	
CASTLEMAN MULTICENTRICO	CUMPLE CON LA INDICACIÓN APROBADA
Pacientes HIV negativos	SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Pacientes HERPES VIRUS 8 Negativo	SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>

RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Indicar la evolución del paciente según alguno de los siguientes criterios: NO EVALUABLE / RESPUESTA COMPLETA / RESPUESTA PARCIAL / ENFERMEDAD ESTABLE / PROGRESIÓN / MUERTE			
1er trimestre		2do trimestre	
3er trimestre		4to trimestre	

En el caso de Eventos Adversos observados durante el tratamiento con SYLVANT®, y de acuerdo con las normas del SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA de la ANMAT, los mismos deberán ser reportados a "ANMAT responde" al 0800-333-1234 (línea gratuita) y al Laboratorio Janssen - Departamento Médico - 0800 122 0238.

En la página siguiente encontrará el Formulario de Reporte de Eventos Adversos con los datos que deberán estar disponibles para efectuar el mismo.

## FORMULARIO DE REGISTRO PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SYLVANT®

FORMULARIO DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS					
Fecha de reporte: / /		Nombre del Reportante:			
Teléfono:		País:			
Email:					
Datos del paciente					
Iniciales:		Sexo:		Edad:	
Altura (cm):	Peso:	Fecha de Nacimiento:			
Datos del Evento					
Producto:		Dosis:		Lote y Fecha de Vencimiento:	
Tiempo de tratamiento:		Indicación:			
Fecha de Inicio:		Fecha de Finalización:			
Descripción del Evento:					
¿Cuándo comenzó el evento? / /				¿Se resolvió? SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>	
¿Se suspendió la medicación? SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>		¿Fue necesario hospitalizar al paciente? SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>			
Medicación Concomitante y Dosis:					
Embarazo (solo si aplica)					
Última menstruación:		Fecha de inicio del embarazo:			
<b>Enviar a : <a href="mailto:infojanssen@janar.jnj.com">infojanssen@janar.jnj.com</a> o comunicarse al Tel. 0800 122 0238</b>					

# ANEXO B

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES**

El medicamento SYLVANT® (siltuximab) se utiliza para tratar pacientes adultos con Enfermedad de Castleman Multicéntrica (ECM). El tratamiento con SYLVANT® debe ser iniciado y supervisado por su médico especialista y debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que no sea tolerado por el paciente.

SYLVANT pertenece a un grupo de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades poco frecuentes y serias, y ha sido aprobado por la ANMAT mediante disposición N° XXXX-XX.

**RESUMEN DE LOS BENEFICIOS ESPERADOS**

SYLVANT® es un fármaco que se une a una proteína del cuerpo, interleuquina 6 (IL-6) que se encuentra aumentada en los procesos inflamatorios y particularmente en la ECM. Esta unión genera diferentes mecanismos de acción eficaces para interferir en el crecimiento ganglionar característico de la enfermedad y reducir los síntomas inflamatorios.

La efectividad de la utilización de SYLVANT® en ECM fue observada de manera consistente en los estudios clínicos realizados para evaluar el medicamento. SYLVANT® demostró ser beneficioso en un porcentaje significativo de los pacientes que participaron en dichos estudios clínicos, tal como hacer que la enfermedad mejore y se mantenga alejada por lo menos durante algún tiempo, sin que ello implique la curación de la misma. Se ha demostrado una respuesta más prolongada en pacientes que no tenían otra opción terapéutica que el mejor tratamiento de soporte.

**DETALLES DEL TRATAMIENTO**

Este tratamiento le ha sido indicado por su médico para la enfermedad que Ud. padece, dado que no ha respondido a otros tipos de tratamientos y es una opción terapéutica apropiada en esta etapa de su enfermedad.

SYLVANT® debe aplicarse en forma endovenosa a una dosis de 11 mg/kg de peso siguiendo un esquema de dosificación trisemanal. Ud. recibirá una aplicación cada 3 semanas hasta intolerancia o progresión de su enfermedad. Sin embargo, si un paciente desarrolla ciertos efectos secundarios graves, el médico puede decidir retrasar o suspender el tratamiento.

Usted debe consultar con su médico tratante acerca del uso, administración y sobre toda otra información relativa a los efectos secundarios de este medicamento.


**RESUMEN DE CUESTIONES DE SEGURIDAD**

Como todos los medicamentos, SYLVANT® puede producir efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los sufren. Un resumen detallado sobre cómo utilizar este medicamento, sus riesgos y las recomendaciones para minimizarlos se encuentra en el prospecto del medicamento que se proporciona a los pacientes, médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud.

Usted podrá consultar a los teléfonos indicados debajo por cualquier evento médico que usted pudiera presentar durante y con posterioridad a la administración del medicamento en cuestión.

Los eventos adversos más frecuentes que afectaron por lo menos a uno de cada 10 pacientes que recibieron el tratamiento en los estudios clínicos han sido:

-los relacionados a la infusión endovenosa. Cabe destacar que las reacciones graves (reacción anafiláctica) ocurrieron en el 0.8% de los pacientes.

  
FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 12.168

1 de 2

**SYLVANT® – FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES**

- Citopenias como bajo recuento de plaquetas, células que ayudan a la coagulación (Trombocitopenia) y bajo recuento de glóbulos blancos, células que ayudan a combatir las infecciones (Neutropenia).
- Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, hipertrigliceridemia, dolor de estómago (dolor abdominal), aumento de peso, hipertensión, exantema maculopapuloso, prurito y edema periférico.

Su médico puede indicarle algún medicamento que lo ayude a tratar dichos efectos y evitar que empeoren.

**CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD DE LA INFORMACIÓN**

De forma periódica su médico tratante deberá informar sobre la evolución de su tratamiento con SYLVANT® y sobre cualquier efecto secundario, al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y al Laboratorio Janssen, sin embargo toda la información en su historia clínica como los registros que lo identifican continuarán siendo confidenciales y serán protegidos de acuerdo con la ley de protección de datos personales vigente. Para más información, por favor consulte con su médico o a los números indicados debajo.

Al firmar este formulario de consentimiento informado usted está autorizando el acceso a sus datos personales e información sensible contenida o que pueda contener la documentación, sin violar su confidencialidad.

Además de la consulta con su médico tratante, usted también podrá solicitar información llamando al (011) 4789-7244 -DEPARTAMENTO MÉDICO DE JANSSEN ARGENTINA y/o a "ANMAT responde" al 0800-333-1234 (línea gratuita).

**CONSENTIMIENTO**

Al firmar este consentimiento informado declaro que:

- He leído este formulario y he tenido el tiempo necesario para tomar mi decisión
- Mi médico me ha informado sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con SYLVANT®. He entendido la información y mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción
- Estoy de acuerdo en permitir que representantes competentes de la autoridad sanitaria, de Janssen y otras personas tengan acceso a mi información médica, asegurando mi confidencialidad en la forma descrita en este formulario.
- Basado en esta información y de forma voluntaria estoy de acuerdo en recibir el tratamiento descrito en este formulario

<p><b>Firma del Paciente y/o Representante Legal</b></p>	<p><b>Firma y Sello del Médico</b></p>
<p><b>Aclaración</b></p>	<p><b>Lugar y Fecha</b></p>

IF-2019-64446692-APN-DERMA-ANMAT



# ANEXO C

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Página 16 de 124

**PRESENTACIÓN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS Disp 5358/12**

Titular del Registro de Autorización y Comercialización (TARC)	
Nombre o razón social: <i>Janssen Cilag Farmacéutica SA</i>	
Número de legajo: <i>7034</i>	
Domicilio legal: <i>Mendoza 1259</i>	
Teléfono/Fax: <i>4789-7200/ 4789-7235</i>	
Responsable de Farmacovigilancia (R/V)	
Nombre: <i>Rosana Santini</i>	
Teléfono de contacto: <i>4789-7246</i>	
Dirección de correo electrónico: <i>rsantin2@its.jnj.com</i>	
Plan de Gestión de Riesgos (PGR)	
INFORMACIÓN DEL PRODUCTO	
Especialidad medicinal/Nombre Comercial	<i>Sylvant®</i>
Ingrediente farmacéutico activo	<i>Siltuximab</i>
Grupo Farmacoterapéutico (ATC)	<i>L04AC11</i>
Fecha y País de Primer Lanzamiento	<i>Estados Unidos: 08/05/2014</i>
Países en los que se comercializa actualmente:	<i>Estados Unidos, Suiza, Canadá, Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Polonia, Suecia, Reino Unido.</i>
Fecha presentación PGR:	<i>Marzo 2016</i>
Versión número:	<i>EDMS-ERI-79847552, 1.0</i>
Breve descripción del producto (clase química, mecanismo de acción etc)	<i>SYLVANT, el primero en su clase, es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG1k mAb) humano-murino, que se une específicamente a la IL-6 humana para formar complejos estables de alta afinidad con formas bioactivas solubles de la IL-6 humana. SYLVANT impide la unión de la IL-6 tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (sIL-6R y mIL-6R), inhibiendo así la formación del complejo hexamérico de señalización con gp130 en la superficie celular.</i>
Indicación(es) aprobada(s) y/o propuesta(s)	<i>SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD) en pacientes que dieron negativo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HHV-8).</i>

IF-2019-64446699-APN-DEPV#ANMAT

PARA: HUI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 AFODERAD

MAY NRO. N° 13.168

Posología (aprobada y/o propuesta) – para cada indicación	La dosis recomendada es de 11 mg/kg por hora administrada como Infusión IV cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.
Forma farmacéutica y concentración(es)	<p>Vial de 100 mg:</p> <p>Cada vial de único uso contiene 100 mg de SYLVANT polvo para concentrado para solución para infusión.</p> <p>Vial de 400 mg:</p> <p>Cada vial de único uso contiene 400 mg de SYLVANT polvo para concentrado para solución para infusión.</p>
<p>1- ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO</p> <p>Interacciones con otros medicamentos, alimentos y fitoterapéuticos</p> <p>Epidemiología de la indicación(es)/Experiencia pre-clínica/clínica</p>	
Ver Plan de gestión de riesgos adjunto	
<p>2- PLAN DE FARMACOVIGILANCIA</p> <p>Riesgos identificados importantes/potenciales</p> <p>3- EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACION DE RIESGOS</p>	
<p><b>Riesgos identificados importantes:</b></p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Neutropenia</p> <p>Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de hipersensibilidad serias</p> <p><b>Riesgos potenciales importantes:</b></p> <p>- Bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas</p> <p>Infecciones serias</p> <p>Niveles de hemoglobina elevados, incluyendo policitemia, hiperlipidemia (Hipertrigliceridemia/Hipercolesterolemia)</p> <p>Neoplasias malignas</p> <p>Perforación gastrointestinal</p> <p><b>Información Faltante</b></p> <p>Uso durante el embarazo y la lactancia</p> <p>Uso en pacientes de edad avanzada (≥75 años)</p> <p>Uso en pacientes pediátricos</p> <p>Uso en pacientes VIH positivos</p> <p>Uso en pacientes HIV-8 positivos</p> <p>Uso concurrente con vacunas</p> <p>Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de los sustratos de CYP450)</p>	
<p>4- PLAN DE MINIMIZACION DE RIESGOS</p> <p>Para cada riesgo identificado importante/potencial identificado:</p>	

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

PARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA

Ver Plan de gestión de riesgos adjunto

5 - RESUMEN DE LAS ACTIVIDADES DE PGR.

Medición de la efectividad de las medidas de minimización de riesgos

Ver Plan de gestión de riesgos adjunto

PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA DE JANSSEN

**Objetivo:**

El objetivo del programa habitual de farmacovigilancia conducido por el Departamento de Seguridad Médica Global (GMS) es revisar sistemáticamente los datos de post-comercialización y la seguridad de los estudios clínicos de las múltiples fuentes para detectar y evaluar cambios sugestivos sobre nuevas consideraciones de seguridad.

La detección temprana de señales de seguridad le permite a JANSSEN-CILAG desarrollar e implementar las estrategias adecuadas para la gestión de los riesgos.

Las prácticas estándares de farmacovigilancia incluyen lo siguiente:

- Revisiones en tiempo real de los casos únicos.
- Revisiones programadas de datos agregados del SCEPTRE, un componente del Sistema de Seguridad Mundial del GMS para identificar los cambios relevantes al informar la frecuencia o modelos de EAs.
- Revisiones agregadas, en intervalos pre-especificados, de casos de EA asociados a quejas de calidad, para identificar las señales de seguridad relacionadas a la calidad del producto y la manufactura.
- Búsqueda de datos, a intervalos regulares, en bases de datos regulatorias tales como el Sistema de Informes de Eventos Adversos de la FDA de los Estados Unidos (AERS, /Sistema Espontáneo de Informes (SRS, en inglés) y la Vigibase de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para identificar los EA de interés informados desproporcionadamente para los productos de JANSSEN-CILAG relativos a otros productos en la base de datos.
- Revisión de rutina de los resultados de estudios clínicos durante el desarrollo clínico y de post-comercialización. Tanto los informes confirmados y no confirmados médicamente se incluyen en estas revisiones.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2019-64446692 APROBADA ANMAT  
MAT. NAC. 27-13-168

**Fuentes de datos****a. SCEPTRE**

Esta base de datos contiene información de EA recibida por JANSSEN-CILAG de múltiples fuentes, incluyendo a los médicos, la literatura médica y científica, las autoridades de la salud y los consumidores.

Los eventos serios informados de los estudios clínicos también ingresan en el SCEPTRE. Esta base de datos contiene la más completa y actual información sobre productos JANSSEN-CILAG. Los informes individuales se revisan tan pronto la información está disponible y se realiza la consiguiente investigación para recoger datos relevantes.

**b. Base de datos FDA AERS/SRS**

Esta base de datos contiene toda la información de EA reportada a la FDA sobre productos aprobados para la comercialización en los EUA. Esto incluye todos los informes de EA según las reglamentaciones de los EUA, los informes espontáneos de los EUA recibidos directamente de los médicos o consumidores, informes serios e inesperados del exterior de EUA, (donde el prospecto de los EUA es la información de seguridad usada para determinar la expectativa). Esta base de datos se usa, a menos que se especifique de otro modo, para la investigación en intervalos definidos para detectar desproporcionalidades. Los casos narrativos de EA no están directamente disponibles para JANSSEN-CILAG pero pueden ordenarse en forma separada (como informes MedWatch).

**c. Vigibase de la OMS**

Esta es la base de datos regulatoria más grande y contiene todos los informes de EA de las autoridades de salud nacionales de los países miembro. Los cinco contribuyentes más importantes por volumen de informes son los Estados Unidos, el Reino Unido, Alemania, Australia y Canadá. Esta es la base de datos estándar investigada en intervalos definidos usando herramientas de búsqueda de datos para los productos comercializados exclusivamente fuera de los Estados Unidos, a menos que se especifique de otro modo. No hay casos narrativos disponibles para la Vigibase.

**Métodos de Vigilancia**

a. Los reportes estandarizados y validados detectan cambios de intervalo en la frecuencia de informes, la información relativa, y los modelos de reporte de drogas de JANSSEN-CILAG contenidos en la base de datos SCEPTRE.

b. Se usa un acercamiento de desproporcionalidad de lote interno para identificar los informes de EA relacionados con drogas de JANSSEN-CILAG contenidos en el SCEPTRE.

c. Los métodos estadísticos, tales como el promedio de informe proporcional (PRR) y los puntajes de la media geométrica empírica Bayes (EBGM), detectan los EA que se reportan en forma desproporcionada.

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA

Página 20 de 12 MAT NAC. N° 23.168

con el producto de la compañía cuando se compara a todas las otras drogas en la base de datos de la FDA AERS/SRS o la Vigibase de la OMS.

d. La serie de casos se construye para caracterizar los eventos bajo escrutinio utilizando SCEPTRE y métodos descriptivos epidemiológicos, incluyendo la definición del caso.

e. La interpretación de los hallazgos incorpora métodos basados en estadística y juicio médico clínico.

#### **Plan Operativo**

La vigilancia de rutina incluye los siguientes pasos:

a. La coordinación de la revisión de vigilancia generalmente se sincroniza con la preparación de los PSUR.

b. Las señales identificadas durante la revisión de vigilancia se evalúan además en informes de revisión del tema.

c. Los hallazgos se discuten con el médico de la GSM y otros grupos funcionales dentro de la GSM, y se hacen recomendaciones sobre más evaluaciones y/o acciones. Si la señal original no está confirmada como un problema de seguridad, la vigilancia de rutina actual puede ser la acción recomendada. Si la señal de seguridad es consistente con el problema de seguridad, se pueden incluir más evaluaciones/acciones, pero sin limitarse a estudios clínicos o epidemiológicos, o revisión de la base de datos central de la compañía.

d. Los hallazgos relacionados con el lote se comunican al Departamento de Reclamo de Vigilancia de JANSSEN-CILAG.

#### **Plan de Farmacovigilancia en Latinoamérica Sur**

El departamento de Farmacovigilancia de Janssen Cilag Latinoamérica Sur cuenta con personal idóneo en Farmacovigilancia (LSO, Local Safety Officer) y un back-up (Local Safety Designee), ambos certificados en los procedimientos globales de Farmacovigilancia de la compañía. El LSO es la persona que también cumple funciones de enlace entre el Departamento de Farmacovigilancia y las Autoridades Regulatorias.

Todos los procesos que se realizan en el área de Farmacovigilancia están documentados mediante procedimientos operativos escritos (POE o SOP), y el personal relacionado con cada procedimiento es entrenado debidamente en las POE que involucran su función.

#### **RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS**

##### **a) Recepción de eventos adversos**

Los eventos adversos espontáneos son recibidos mediante diferentes fuentes, que se detallan a continuación:

Por teléfono; mediante el call-center todos los llamados son ingresados a una base de datos, las personas

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

FARM. FUEL PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA

Página 21 de 104  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

encargadas de atender las llamadas están entrenadas para reconocer los eventos adversos de los productos. Janssen Cilag cuenta con un número de contacto gratuito (0800). Los teléfonos figuran en todos los materiales promocionales para médicos y representantes médicos.

Por otro lado, el personal que atiende las llamadas del conmutador central está entrenado para comunicar inmediatamente al Call Center de Janssen Cilag Farmacéutica S.A., antes de las 24hs de tratarse de otras consultas médicas, incluyendo eventos adversos.

- Por e-mail; las personas del call-center también reciben consultas por e-mail, que pueden proceder de la página oficial de la compañía, [www.janssen-latinoamericasur.com](http://www.janssen-latinoamericasur.com) o contacto directo con CoE SA (call-center de Janssen Cilag). Tanto el e-mail como la dirección de la página figuran en todos los materiales promocionales para médicos y representantes médicos.
- Mediante la Fuerza de Ventas: todos los representantes médicos son entrenados periódicamente en el reporte de eventos adversos. Todas las consultas y/o eventos adversos son enviados al responsable de Farmacovigilancia de la compañía (LSO, -Local Safety Officer).
- Personalmente; los representantes médicos cuentan con un formulario para recolección de eventos adversos que puede ser entregado personalmente o enviado por fax.

La forma de contacto de los pacientes es por teléfono, por e-mail o a través de la página oficial de la compañía.

b) Procesamiento y presentación a las Autoridades Regulatorias de los eventos adversos.

Todos los eventos adversos recibidos por cualquiera de las fuentes mencionadas son procesados de acuerdo a procedimientos estándares (POE) por profesionales de la salud, quienes realizan la valoración de seriedad.

Los mismos son enviados al área global de Farmacovigilancia (GMS, Global Medical Safety de J&J Pharmaceutical Research & Development) en menos de 5 días, donde se analiza sistemáticamente la seguridad de los productos.

Por otro lado, se notifican los eventos adversos a la Autoridad Regulatoria Competente según la norma local vigente y aplicable.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
IF-2019-6444097-APROBADA  
MAT. N.º 13.168

## 6- PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE PGR

<b>Farm. Rosana Santini</b>	<b>Dr. Luis Pliego</b>
<b>Local Safety Officer</b>	<b>Director Médico y Regulatorio</b>
<b>Janssen-Cilag Argentina</b>	<b>Janssen-Cilag</b>
<b>rsantin2@its.jnj.com</b>	<b>Latinoamérica Sur</b>
<b>Buenos Aires -Argentina</b>	<b>lpliego@its.jnj.com</b>
<b>Tel. 5411 4789 7246</b>	<b>Tel. 5411 4789 7244</b>
<b>Fax 5411 4789 7235</b>	<b>Fax 5411 4784 4022</b>

## 7- PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS ACTUALIZADOS

Dado que las actividades de minimización incluyen actividades de rutina y monitoreo de los riesgos potenciales/importantes a través del resumen periódico de seguridad IPAs (PSURS/PBRER por sus siglas en inglés) se adjuntara la información relacionada a los riesgos identificados al momento del sometimiento del informe IPAs de acuerdo a los tiempos especificados en la regulación 5358/12. En caso de identificación de nuevos riesgos potenciales y/o importantes se enviará una actualización del Plan de Gestión de Riesgos.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



**Janssen Research & Development****Plan Principal de Manejo de Riesgos (cRMP)****SYLVANT (siltuximab)**

**Estado:** Aprobado  
**Fecha:** 10 de marzo de 2014  
**Versión del cRMP:** 1.0  
**Reemplaza a la versión:** No corresponde  
**Preparado por:** Janssen Research & Development, LLC  
**Nº y versión de EDMS:** EDMS-ERI-79847552, 1.0

**Declaración de confidencialidad**

El presente documento contiene secretos comerciales e información comercial de carácter privilegiado o confidencial que no deben ser revelados a menos que dicha revelación sea requerida por las leyes o regulaciones aplicables. En cualquier circunstancia, debe notificarse a las personas a las que se confía esta información que se trata de información *privilegiada* o *confidencial* que no pueden revelar a otras personas. Estas restricciones de confidencialidad se aplicarán del mismo modo a toda información suministrada en el futuro que esté indicada como *privilegiada* o *confidencial*.

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Aprobado, Fecha: 10 de marzo de 2014

**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>2</b>
<b>LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO</b> .....	<b>3</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>DETALLES DEL/DE LOS PRODUCTO(S)</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
<b>2. ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD</b> .....	<b>12</b>
2.1. Epidemiología de las indicaciones y población destinataria.....	12
2.1.1. Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población destinataria.....	12
2.1.2. Comorbilidades importantes detectadas en la población destinataria.....	16
2.2. Hallazgos preclínicos.....	20
2.2.1. Conclusiones sobre los datos preclínicos.....	23
2.3. Exposición en ensayos clínicos.....	24
2.3.1. Breve reseña del desarrollo.....	24
2.3.2. Exposición en ensayos aleatorizados bajo cegamiento.....	25
2.3.3. Exposición en todos los estudios clínicos, incluyendo extensiones abiertas.....	27
2.4. Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos.....	30
2.4.1. Limitaciones para la detección de reacciones adversas a fármacos comunes a todos los programas de desarrollo de estudios clínicos.....	31
2.4.2. Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo de estudios clínicos.....	32
2.4.3. Limitaciones con respecto a las poblaciones que generalmente no cuentan con suficiente representación en programas de desarrollo de ensayos clínicos.....	35
2.5. Experiencia posterior a la autorización.....	39
2.5.1. Medidas tomadas por las autoridades regulatorias y/o los titulares de la autorización de comercialización por razones de seguridad.....	39
2.5.2. Exposición posterior a la autorización fuera del contexto de los estudios.....	39
2.5.3. Exposición en estudios epidemiológicos.....	39
2.6. Requerimientos adicionales para la especificación de seguridad.....	39
2.6.1. Potencial de daño por sobredosis.....	39
2.6.2. Potencial de transmisión de agentes infecciosos.....	39
2.6.3. Potencial de uso incorrecto con fines ilegales.....	40
2.6.4. Potencial de errores de medicación.....	40
2.6.5. Medidas preventivas para el/los producto(s) final(es) que se comercializará(n).....	41
2.6.6. Potencial de uso no indicado en el prospecto ( <i>off-label</i> ).....	41
2.6.7. Cuestiones pediátricas específicas.....	41
2.6.7.1. Problemas identificados en planes de investigación pediátricos.....	41
2.6.7.2. Potencial de uso pediátrico no indicado en el prospecto ( <i>off-label</i> ).....	42
2.7. Riesgos identificados y potenciales.....	42
2.7.1. Problemas de seguridad identificados recientemente.....	42
2.7.2. Informes de estudios recientes con implicancias para los asuntos de seguridad.....	42

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Aprobado, Fecha: 10 de marzo de 2014

2.7.3.	Detalles de riesgos importantes identificados y potenciales a partir del desarrollo clínico y de la experiencia posterior a la autorización (inclusive los identificados recientemente).....	42
2.7.4.	Interacciones potenciales e identificadas.....	68
2.7.4.1.	Reseña del potencial de interacciones.....	68
2.7.5.	Efectos de la clase farmacológica.....	70
2.7.5.1.	Efectos de la clase farmacológica que se consideran riesgos importantes identificados o potenciales.....	71
2.7.5.2.	Efectos de la clase farmacológica que no se consideran riesgos importantes identificados o potenciales.....	73
2.8.	Resumen de los asuntos de seguridad.....	74
3.	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA.....	75

### LISTA DE TABLAS EN EL TEXTO

Tabla 1:	Hallazgos preclínicos de seguridad.....	20
Tabla 2:	Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por duración.....	25
Tabla 3:	Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por grupo etario y sexo.....	26
Tabla 4:	Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por origen étnico y racial.....	26
Tabla 5:	Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por poblaciones especiales.....	27
Tabla 6:	Exposición a SYLVANT para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por dosis.....	28
Tabla 7:	Exposición para todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por duración.....	29
Tabla 8:	Exposición para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica de SYLVANT por grupo etario y sexo.....	29
Tabla 9:	Exposición para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica con SYLVANT por origen étnico o racial.....	30
Tabla 10:	Exposición a SYLVANT para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por poblaciones especiales.....	30
Tabla 11:	Limitaciones del/de los programa(s) de desarrollo de estudios clínicos.....	31
Tabla 12:	Criterios de exclusión que continuarán como contraindicaciones.....	32
Tabla 13:	Criterios de exclusión que NO se propone que continúen como contraindicaciones.....	33
Tabla 14:	Interacciones importantes potenciales e identificadas.....	68
Tabla 15:	Asuntos de seguridad y reseña de las medidas de farmacovigilancia planeadas.....	75
Tabla 16:	Detalles de estudios/actividades de farmacovigilancia adicionales en curso y planeadas e hitos.....	77
Tabla 17:	Estudios y otras actividades completadas desde la última actualización del plan de farmacovigilancia.....	77

## RESUMEN EJECUTIVO

### Productos y propósito

SYLVANT (siltuximab), un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico (murino-humano) de inmunoglobina G1 (IgG1)<sub>κ</sub> que se ha estudiado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD, *por sus siglas en inglés*) que son negativos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8). La fisiopatología subyacente de la enfermedad de Castleman no se ha elucidado por completo. Inicialmente, la enfermedad se describió como un "proceso inflamatorio no específico crónico". Se planteó la hipótesis de que la sobreproducción de citoquina IL-6, nativa o codificada por el virus, cumple una función central en la promoción de la proliferación de células plasmáticas y manifestaciones sistémicas (Casper 2005; van Rhee 2010).

Se han propuesto varios mecanismos diferentes para el estímulo de la producción de IL-6. Una posible fuente de producción de IL-6 en la enfermedad de Castleman podría provenir de células infectadas con el HVH-8. Se ha demostrado que el HVH-8 produce un análogo viral de IL-6 con una similitud de aproximadamente el 50% con el gen de la IL-6 humana al nivel de aminoácidos (Moore 1996), y la IL-6 producida por virus puede ser un importante desencadenante de la enfermedad de Castleman. Sin embargo, un subconjunto significativo de pacientes con enfermedad de Castleman es negativo para VIH y el HVH-8. En estos pacientes, se ha planteado la hipótesis de que la desregulación de la producción de IL-6 o la vía de señalización celular descendente del receptor de IL-6 están implicadas en varias afecciones patológicas y podrían explicar la producción endógena de esta citoquina humana.

La IL-6 es un potente factor de crecimiento para los linfocitos B y las células plasmáticas y el exceso de IL-6 induce un síndrome proinflamatorio que produce síntomas constitucionales, inducción de la secreción del factor de crecimiento endotelial (VEGF, *por sus siglas en inglés*) e inducción de la desregulación inmune que da lugar a fenómenos autoinmunes, incluidas las citopenias (van Rhee 2010). La experiencia con un modelo murino transgénico de IL-6 humana avala claramente que la IL-6 cumple una función pivote en la etiología de la MCD (Katsume 1997). Estos ratones sobreexpresan la IL-6 humana y desarrollan un trastorno similar al a enfermedad. El tratamiento continuo de estos ratones con anticuerpos contra el receptor de la IL-6 redujo o previno significativamente todas las patologías examinadas, confirmando la función de la IL-6 en la etiología de la enfermedad de Castleman (Katsume 2002). Estos datos brindan una fundamentación para utilizar tratamientos con antagonistas de IL-6, tales como SYLVANT, en el tratamiento de la MCD.

### Epidemiología de la enfermedad

La enfermedad de Castleman, un trastorno linfoproliferativo descrito por primera vez por Castleman y Towne (Castleman 1954), es una enfermedad rara y que sólo ha sido parcialmente elucidada, que está caracterizada por el crecimiento del tejido linfoide (Bowne 1999). Este síndrome también se conoce por varios nombres, como hiperplasia gigante de

los ganglios linfáticos, hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos, hamartoma linfoide angiomatoso, hamartoma nodular linfoide e hiperplasia de los ganglios linfáticos de Castleman (Greiner 2000). Los pacientes presentan crecimiento de los ganglios linfáticos que se limita a una única zona (CD unicéntrica) o se produce en múltiples zonas (MCD) (Gaba 1978; van Rhee 2010). La CD unicéntrica suele ser asintomática, mientras que la MCD, descrita por primera vez por Gaba en 1978 (Gaba 1978), presenta múltiples síntomas clínicos. La MCD puede producirse en asociación con infección con el VIH o el HVH-8, pero en la mayoría de los pacientes, la MCD se produce en ausencia de estas infecciones virales (Casper 2005; Dispenzieri 2012).

Aunque se desconoce la incidencia precisa de la MCD, se estimó que es menor a 1 en 100.000 (Orphanet, 2012). De 404 casos publicados de enfermedad de Castleman, 126 fueron de MCD (Talat 2012). Ciento trece (113) pacientes fueron identificados por un diagnóstico de CD o hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos mediante bases de datos de patologías y linfomas en la Clínica Mayo y la Universidad de Nebraska. De esos pacientes, 60 (53%) tenían MCD y el resto tenían CD unicéntrica. El estudio duró seis décadas y comprendió principalmente una población negativa para el VIH (Dispenzieri 2012).

Debido a que la MCD es un diagnóstico poco común, no se han realizado ensayos clínicos exhaustivos y la enfermedad aún no se ha llegado a comprender por completo (Reddy 2011). El ensayo CNTO328MCD2001 es el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y exhaustivo que se conoce en la población con MCD (ver Sección 2.3.1).

## Exposición

### *Exposición en ensayos clínicos*

El programa de desarrollo clínico para SYLVANT en la MCD incluye 3 ensayos clínicos. Los datos primarios se obtuvieron del ensayo CNTO328MCD2001 [*Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de CNTO 328 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-6) más el mejor tratamiento de soporte en comparación con el mejor tratamiento de soporte en sujetos con enfermedad de Castleman multicéntrica*]. La población del ensayo consistió en 79 pacientes con MCD sintomática con patología indicativa de CD que fue confirmada de forma independiente, que eran negativos para el VIH y el HVH-8.

Los datos de aval se obtuvieron del ensayo abierto, no aleatorizado de búsqueda de dosis completado C0328T03 [*Estudio de Fase 1 de administraciones intravenosas múltiples de un anticuerpo quimérico contra la interleucina-6 (CNTO 328) en sujetos con linfoma no Hodgkin de células B, mieloma múltiple y enfermedad de Castleman*]. Las cohortes iniciales del Ensayo C0328T03 se enfocaron en el aumento de dosis, y las cohortes finales incluyeron sólo sujetos con enfermedad de Castleman, para evaluar más la dosis recomendada y el esquema posológico. En el ensayo de Fase 1, 35 sujetos con MCD y 2 sujetos con CD unicéntrica recibieron tratamiento con SYLVANT.

Asimismo, los datos preliminares obtenidos del ensayo CNTO328MCD2002 en curso (*Estudio abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con siltuximab en sujetos con enfermedad de Castleman multicéntrico*), un ensayo de Fase 2 para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con SYLVANT en sujetos con MCD, donde se analizaron datos de 19 sujetos que habían recibido tratamiento previo con SYLVANT en el Ensayo C0328T03 (hasta el cierre de datos de enero de 2013); actualmente, hay 60 sujetos enrolados.

Aproximadamente 1.200 sujetos se han enrolado en 15 estudios, patrocinados por la Empresa, de enfermedades hematológicas/neoplasias (incluidos los ensayos de MCD) y tumores sólidos (ver Anexo 4). Los datos de seguridad correspondientes a 650 sujetos expuestos a SYLVANT con diversos regímenes de dosis provenientes de 11 ensayos (7 ensayos de monoterapia, incluidos los 3 ensayos de MCD, y 4 ensayos combinados en mieloma múltiple) se incluyen en el Resumen de Seguridad Clínica (SCS, *por sus siglas en inglés*). Sin embargo, este Plan Principal de Manejo de Riesgos (cRMP, *por sus siglas en inglés*) se enfoca en los datos de los ensayos de MCD con el régimen posológico de 11 mg/kg cada 3 semanas, debido a que son la indicación y el régimen posológico propuestos.

***Exposición posterior a la comercialización***

No corresponde.

***Exposición en estudios epidemiológicos***

No corresponde.

***Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos***

No corresponde.

**Resumen de los asuntos de seguridad**

***Riesgos importantes identificados***

Trombocitopenia

Neutropenia

Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias

Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia)

***Riesgos importantes potenciales***

Niveles elevados de transaminasas hepáticas y bilirrubina

Infecciones serias

Niveles elevados de hemoglobina, incluida policitemia

Neoplasia maligna

Perforación gastrointestinal

**Información faltante**

Uso durante el embarazo y la lactancia

Uso en pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años)

Uso en pacientes pediátricos

Uso en pacientes que son VIH positivos

Uso en pacientes que son HIV-8 positivos

Uso con vacunas

Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de sustratos del CYP450)

**Plan de farmacovigilancia****Asunto de seguridad**

Áreas que requieren confirmación o investigación adicional

Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas

Objetivos

**Riesgos importantes identificados:****Trombocitopenia**

1. Confirmar la incidencia
2. Evaluar factores de riesgo

Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina

Evaluación de rutina del riesgo

**Neutropenia**

1. Confirmar la incidencia
2. Evaluar factores de riesgo

Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina

Evaluación de rutina del riesgo

**Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias**

1. Confirmar la incidencia
2. Evaluar factores de riesgo

Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.

Evaluación de rutina del riesgo

**Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia)**

1. Confirmar la incidencia
2. Evaluar factores de riesgo

Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.

Evaluación de rutina del riesgo

**Riesgos importantes potenciales:****Niveles elevados de transaminasas hepáticas y bilirrubina**

1. Establecer el perfil
2. Evaluar factores de riesgo

Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.

Evaluación de rutina del riesgo

**Infecciones serias**



<b>Asunto de seguridad</b> <b>Áreas que requieren confirmación o investigación adicional</b>	<b>Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas</b>	<b>Objetivos</b>
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Niveles elevados de hemoglobina, incluida policitemia</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Neoplasia maligna</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Perforación gastrointestinal</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Información faltante:</b>		
<b>Uso durante el embarazo y la lactancia</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 75</math> años)</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes pediátricos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes VIH positivos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes HVL-8 positivos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso con vacunas</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de sustratos del CYP450)</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Sociedad Americana del Cáncer ( <i>American Cancer Society</i> )
ADR	reacción(es) adversas al medicamento
AE	evento adverso
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AIHA	anemia hemolítica autoinmune
ALT	alanina aminotransferasa
ANC	recuento absoluto de neutrófilos
AST	aspartato aminotransferasa
BSC	mejor tratamiento de soporte
CCDS	Información fundamental del producto, de uso interno ( <i>Company Core Data Sheet</i> )
CD	enfermedad de Castleman
CHOP	ciclofosfamida, doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona
SNC	sistema nervioso central
CR	respuesta completa
CrCL	Clasificación basada en la depuración de la creatinina estimada
CRP	proteína C reactiva
CT	tomografía computada
CVAD	ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (Adriamycin) y dexametasona
ADN	ácido desoxirribonucleico
UE	Unión Europea
DG	día gestacional
GI	gastrointestinal
GMP	Buenas Prácticas de Manufactura
HBsAg	antígeno de superficie de la hepatitis B
HCP	profesionales de la salud
HDL	lipoproteína de alta densidad
HVH-8	herpesvirus humano-8
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización ( <i>International Conference on Harmonisation</i> )
IgG1 $\kappa$	inmunoglobulina G1 kappa
IL	interleucina
IND	nuevo fármaco en fase de investigación clínica
ITP	púrpura trombocitopénica inmune
ITT	intención de tratar
IV	intravenoso
KLH	hemocianina de lapa californiana
LDL	lipoproteína de baja densidad
mAb	anticuerpo monoclonal
MCD	enfermedad de Castleman multicéntrica
NK	citotóxico natural
PD	farmacodinámica

PET	tomografía por emisión de positrones
PJIA	artritis idiopática juvenil poliarticular
PK	farmacocinética
POEMS	polineuropatía, organomegalía, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos
PR	respuesta parcial
PSUR	Informe Periódico de Actualización de Seguridad
QT	Medida entre la onda Q y la onda T en el ciclo eléctrico del corazón
RA	artritis reumatoide
RMP	Plan de Manejo de Riesgos
SAE	evento adverso serio
SC	subcutáneo
SCS	Resumen de seguridad clínica
sJIA	artritis idiopática juvenil sistémica
SLE	lupus eritematoso sistémico
SmPC	Resumen de las Características del Producto
TDAR	respuesta de anticuerpos dependientes de células T
ULN	límite superior del rango normal

**DETALLES DEL/DE LOS PRODUCTO(S)**

<b>Nombre(s) de fantasía del medicamento</b>	SYLVANT (siltuximab)
<b>Breve descripción del producto, incluyendo</b>	
<b>Clase química</b>	SYLVANT un anticuerpo monoclonal quimérico (murino-humano) (IgG1κ mAb) primero en su clase que se une específicamente a la IL-6 humana para formar complejos estables y de alta afinidad con las formas solubles y bioactivas de la IL-6. SYLVANT evita la unión de la IL-6 a los receptores solubles y unidos a membranas de la IL-6 (sIL-6R y mIL-6R), inhibiendo así la formación del complejo señalizador hexamérico con gp130 en la superficie celular.
<b>Resumen de la forma de acción</b>	
<b>Información importante sobre su composición (por ejemplo, origen del principio activo de los productos biológicos, adyuvantes o residuos relevantes para las vacunas).</b>	
<b>Indicación(es)</b>	
<b>Vigente (si corresponde)</b>	No corresponde
<b>Propuesta (si corresponde)</b>	SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD) en pacientes que son negativos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).
<b>Posología y vía de administración</b>	
<b>Vigente (si corresponde)</b>	No corresponde
<b>Propuesta (si corresponde)</b>	La dosis recomendada es de 11 mg/kg administrada durante 1 hora como infusión IV cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento.
<b>Forma(s) farmacéutica(s) y concentración(es)</b>	
<b>Vigente (si corresponde)</b>	No corresponde
<b>Propuesta (si corresponde)</b>	Vial de 100 mg:  Cada vial para uso único contiene 100 mg de SYLVANT, polvo para concentrado para solución para infusión.  Vial de 400 mg:  Cada vial para uso único contiene 400 mg de SYLVANT, polvo para concentrado para solución para infusión.

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Aprobado, Fecha: 10 de marzo de 2014

## 1. INTRODUCCIÓN

SYLVANT (siltuximab), un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico (murino-humano) de inmunoglobina G1 (IgG1) 1K que se ha estudiado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD, *por sus siglas en inglés*) que son negativos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8). No existe un tratamiento habitual para tratar la MCD no viral, y ningún tratamiento da produce sistemáticamente una reducción de la carga tumoral en pacientes con MCD; por lo tanto, el pronóstico sigue siendo desfavorable y se informaron resultados mortales (Casper 2005; Dispenzieri 2008; Dispenzieri 2012). Los pacientes con MCD generalmente se manejan con un tratamiento de los síntomas, y debido a la gravedad de esta presentación clínica, la incapacidad de extirpar quirúrgicamente múltiples ganglios linfáticos afectados, y la conducta similar al linfoma de la enfermedad, la MCD a menudo requiere un tratamiento sistemático, como una quimioterapia de combinación citotóxica o corticosteroides en dosis altas, pero sólo se informó éxito moderado y anecdótico. Los resultados del Estudio CNTO328MCD2001, el primer estudio aleatorizado realizado en la MCD, brindan evidencia contundente de que SYLVANT administrado por vía intravenosa con una dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas proporciona beneficio clínico y tiene un perfil de riesgo-beneficio favorable en esta población de pacientes.

Este es el primer Plan Principal de Manejo de Riesgos para SYLVANT, que actualmente no está aprobado en ningún país, sin embargo, las presentaciones se encuentran en proceso de revisión en los Estados Unidos y la Unión Europea.

## 2. ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

### 2.1. Epidemiología de las indicaciones y población destinataria

#### 2.1.1. Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población destinataria

##### *Incidencia y prevalencia*

La enfermedad de Castleman, un trastorno linfoproliferativo descrito por primera vez por Castleman y Towne (Castleman 1954), es una enfermedad rara y que sólo ha sido parcialmente elucidada, que está caracterizada por el crecimiento del tejido linfoide (Bowne 1999). Este síndrome también se conoce por varios nombres, como hiperplasia gigante de los ganglios linfáticos, hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos, hamartoma linfoide angiomatoso, hamartoma nodular linfoide e hiperplasia de los ganglios linfáticos de Castleman (Greiner 2000). Los pacientes presentan crecimiento de los ganglios linfáticos que se limita a una única zona (CD unicéntrica) o se produce en múltiples zonas (MCD) (Gaba 1978; van Rhee 2010). La CD unicéntrica suele ser asintomática, mientras que la MCD, descrita por primera vez por Gaba en 1978 (Gaba 1978), presenta múltiples síntomas clínicos. La MCD puede producirse en asociación con infección con el VIH o el HVH-8, pero en la mayoría de los pacientes, la MCD se produce en ausencia de estas infecciones virales (Casper 2005; Dispenzieri 2012).

Aunque se desconoce la incidencia precisa de la MCD, se estimó que es menor a 1 en 100.000 (Orphanet, 2012). De 404 casos publicados de enfermedad de Castleman, 126 fueron de MCD (Talat 2012). Ciento trece (113) pacientes fueron identificados por un diagnóstico de CD o hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos mediante bases de datos de patologías y linfomas en la Clínica Mayo y la Universidad de Nebraska. De esos pacientes, 60 (53%) tenían MCD y el resto tenían CD unicéntrica. El estudio duró seis décadas y comprendió principalmente una población negativa para el VIH (Dispenzieri 2012).

Debido a que la MCD es un diagnóstico poco común, no se han realizado ensayos clínicos exhaustivos y la enfermedad aún no se ha llegado a comprender por completo (Reddy 2011). El ensayo CNT0328MCD2001 es el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y exhaustivo que se conoce en la población con MCD (ver Sección 2.3.1).

#### ***Características demográficas de la población destinataria***

La mayoría de las personas con MCD tienen entre 50 y 69 años, pero la enfermedad puede afectar a personas de todas las edades. La CD unicéntrica (localizada) es más frecuente en pacientes más jóvenes, mientras que la MCD generalmente afecta a los adultos y es poco frecuente en niños menores de 13 años (Kosucu 2003; Gidvani 2001; Izuchukwu 2003). En los estudios, no se observó que la epidemiología de la MCD varíe en función del género (Reddy 2011).

#### ***Factor de riesgo para la enfermedad***

La mayoría de los pacientes con CD no tienen factores de riesgo conocidos. La infección con el VIH es el único factor de riesgo identificado para la CD. La enfermedad de Castleman es más frecuente en personas que tienen esta infección, particularmente aquellos que desarrollaron síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA] (Clínica Mayo, enfermedad de Castleman: factores de riesgo; Sociedad Americana del Cáncer [ACS], enfermedad de Castleman).

#### ***Principales opciones de tratamiento***

No existen tratamientos aprobados para la CD, excepto en Japón, donde está aprobado el tocilizumab. El tratamiento de la MCD suele ser más difícil que el de la CD unicéntrica, que generalmente se trata exitosamente con cirugía (El-Osta 2011). La cirugía no suele ser una opción para la MCD, debido a la cantidad de ganglios linfáticos afectados, aunque en algunas ocasiones, la extirpación de un bazo agrandado puede contribuir a aliviar los síntomas. Los medicamentos antivirales (por ejemplo, para el VIH) son adecuados si se identifica la etiología viral de la MCD. Las medicaciones generalmente utilizadas para tratar la MCD no viral poseen diversos grados de éxito. Los tratamientos para la MCD no viral incluyen corticosteroides, quimioterapia, radioterapia e inmunomoduladores. Debido a que la enfermedad es rara, tiene signos y síntomas variados, y se sabe que tiene períodos de mejoría y recaída, ha sido difícil identificar el mejor tratamiento.

Debido a la naturaleza progresiva de la MCD, se utilizaron diversas quimioterapias,

comúnmente utilizadas para tratar neoplasias malignas linfoproliferativas, ya sea como agentes individuales o como regímenes combinados, en la MCD, pero los resultados se brindaron sólo como informes de casos y series pequeñas. Se han documentado respuestas a la monoterapia con clorambucilo (Pavlídis 1990) y monoterapia con doxorubicina liposomal (Bollen 2003) en informe de casos de pacientes individuales. El tratamiento con ciclofosfamida en 1 paciente produjo una respuesta casi completa (CR) mediante una evaluación por tomografía computada (CT) (Iyonaga 2003) y una reducción del tumor; no se obtuvo más información sobre la evaluación del tumor en otro paciente (Bertero 2000). Aunque la 2-clorodeoxiadenosina indujo la remisión completa en 1 sujeto negativo para el VIH y negativo para el HVH-8 y 1 sujeto con MCD HVH-8 positivo, el alivio fue temporal y ambos sujetos desarrollaron transformación maligna (Colleoni 2003). En el tratamiento combinado, los efectos del tratamiento con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxi-daunorubicina], Oncovin [vincristina] y prednisona) o CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina [Adriamycin], y dexametasona), clorambucilo y prednisona se describieron en una serie de 3 (Herrada 1998) y 9 (Chronowski 2001) MCD sujetos y en informes de casos de pacientes individuales (Park 2011; Muñoz 2012). En la serie de casos, se informaron 6 CR, y en los informes de casos individuales, se describió la respuesta parcial (PR, *por sus siglas en inglés*), pero no se brindó información sobre los métodos de evaluación tumoral. Se describió una mejora considerable para un paciente individual que recibía una combinación de inmunoglobulinas bortezomib, metilprednisolona, talidomida, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido y SYLVANT (solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación [IND] para paciente individual; Fajgenbaum 2013).

Los efectos del tratamiento con rituximab se describieron en 7 informes de casos de pacientes individuales (Ide 2003; Marietta 2003; Ocio 2005; Cervara Grau 2006; Sobas 2010; Shin 2011; Muñoz 2012) y una serie de sujetos con 3 MCD (Ide 2003; Ide 2006). Se informaron respuestas completas por CT en 3 sujetos en estos ensayos (Ide 2006; Ocio 2005), se han informado mejoras en la gammagrafía con galio en 1 sujeto (Ide 2003) y mejora clínica en 1 sujeto (Shin 2011). En 4 sujetos, no se observó respuesta al rituximab (Muñoz 2012; Sobas 2010; Marietta 2003; Ide 2006). Rituximab en combinación con talidomida y corticosteroides dio lugar a una CR mediante CT y una mejora de los síntomas en 1 sujeto (Ramasamy 2012). Rituximab en combinación con CHOP se describió en 4 informes de casos de pacientes individuales, y se observó CR en 2 sujetos (Pastor 2006; Kahn 2007) y respuesta al tratamiento en otro sujeto (Gholam 2003), sin más detalles sobre los métodos de evaluación en ninguno de estos informes de casos, y sin respuesta por CT in sujeto (Szturz 2013).

Talidomida como agente único dio lugar a una mejora de los síntomas sin cambios en la masa tumoral por CT (Starkey 2006; Lee 2003). La talidomida en combinación con ciclofosfamida produjo una respuesta tumoral parcial o menor, según lo evaluado por CT en 1 sujeto (Szturz 2011; Szturz 2012); en combinación con prednisona, las lesiones cutáneas mejoraron en 3 sujetos (Zhao 2011); y en combinación con metilprednisolona and ciclosporina, se observó una mejora, según lo evaluado mediante tomografía por emisión de positrones (PET, *por sus siglas en inglés*), y alivio de los síntomas en un único paciente (Miltényi 2009). Otro informe de caso de paciente individual describió una disminución en la hepatoesplenomegalia y una mejora de la condición clínica, así como una reducción en los niveles de IL-6 con talidomida en combinación con dexametasona (Kim 2006). Los



efectos del tratamiento con lenalidomida y bortezomib se describen raramente. Se informó que la lenalidomida produjo una respuesta tumoral y desarrollo clínico moderados en un único paciente (Szturz 2012). Bortezomib como agente único (Hess 2006) y en combinación con dexametasona produjo una mejora clínica y estabilización del agrandamiento de los ganglios linfáticos en informes de casos de pacientes individuales. (Sobas 2010; Hess 2006). También se informó una respuesta sintomática de larga duración en un único paciente tratado con ácido retinoico y prednisona (Rieu 1999). Los corticosteroides pueden producir un alivio temporal de los síntomas, según lo descrito para un sujeto por Park (Park 2007), pero el tratamiento a largo plazo está asociado con efectos secundarios (Saeed Abdul-Rahman 2012).

Se demostró que el anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 tocilizumab (Actemra, RoActemra®), compite por las formas unidas a membrana y solubles del receptor la interleucina humana (IL-6) y para inhibir la función de la IL-6, y se encuentra aprobado en Japón para el tratamiento de la MCD en base a un único ensayo clínico no aleatorizado de 28 sujetos realizado en Japón (Nishimoto 2005). El criterio primario de valoración de la eficacia fue la mejora de la actividad de la enfermedad, evaluada por marcadores bioquímicos (proteína C reactiva [CRP], hemoglobina, albumina sérica) y por fatiga. El tratamiento produjo la reducción de la linfadenopatía, los parámetros inflamatorios y la mejora en la fatiga en comparación con el nivel basal. En 1994, un informe de caso describió una mejora temporal en los síntomas relacionados con la enfermedad y alteraciones de laboratorio (disminución de la CRP y mejora de los niveles de hemoglobina), pero ninguna reducción del tumor en un único paciente con CD de histología mixta tratado con anticuerpo murino anti-IL-6, BE-8 (Beck 1994).

En conclusión, la bibliografía publicada sobre los resultados del tratamiento en pacientes con MCD negativos para el virus del VIH y negativos para el virus del HVH-8 se limita a informes de casos y pequeñas series de casos sobre múltiples regímenes de tratamiento, en los que los parámetros de la respuesta clínica generalmente no estuvieron bien definidos, y se proporcionó información limitada sobre la seguridad o la durabilidad de la respuesta. Cabe destacar que estos informes de casos no pueden considerarse representativos de la magnitud de los efectos del tratamiento, debido a que no puede descartarse una tendencia hacia la publicación de resultados positivos (Easterbrook 1991). Hasta el Ensayo CNT0328MCD2001, no se informaron en la bibliografía ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo en la MCD. Por lo tanto, no hay evidencia publicada de una relación riesgo:beneficio favorable de los tratamientos informados como utilizados en el tratamiento de la MCD.

#### ***Medicaciones concomitantes***

Las medicaciones concomitantes en la población con MCD coinciden con las comorbilidades que están asociadas con la enfermedad (ver Sección 2.1). El tratamiento de soporte se inicia para tratar los variados síntomas de la MCD, que pueden incluir fiebre, sudor nocturno, fatiga, anorexia, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía palpable, neuropatía periférica, sobrecarga de volumen extravascular (es decir, edema, ascitis o derrames), esclerosis ósea documentada, anemia, leucocitosis, trombocitosis, aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), y aspartato aminotransferasa

(AST), alta tasa de sedimentación, hipergammaglobulinemia, bajos niveles de albumina, elevación de los niveles de creatinina y aumentos significativos en la IL-6 y las proteínas de fase aguda, como CRP (Casper 2005; Dispenzieri 2008; van Rhee 2010; Dispenzieri 2012). En ocasiones, la MCD está asociada con el síndrome de polineuropatía, organomegalía, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos (síndrome POEMS) (Dispenzieri 2012).

### **Mortalidad y morbilidad**

Debido a que la CD es rara, es difícil obtener cantidades exactas sobre los resultados a largo plazo para personas que padecen esta enfermedad. La mayoría de los datos estadísticos sobre la enfermedad provienen de cantidades reducidas de pacientes que fueron tratados en un único centro u hospital. Es posible que estas cantidades no reflejen con exactitud los resultados correspondientes a todas las personas con CD. Las cantidades de la siguiente tabla provienen de un ensayo de aproximadamente 200 personas tratadas por CD en muchos centros diferentes. El ensayo dividió a las personas en grupos según si la CD era unicéntrica o multicéntrica, el subtipo microscópico y según si el paciente estaba infectado con VIH (VIH+) o no infectado (VIH-).

La tasa de supervivencia libre de enfermedad de 3 años, presentada a continuación, hace referencia al porcentaje de pacientes que siguieron vivos y no tuvieron signos de CD por lo menos 3 años luego del diagnóstico. Los pacientes con enfermedad unicéntrica, para quienes el pronóstico es favorable, pueden estar bien luego de la fecha de corte de 3 años y es probable que se curen.

Tipo de CD	Supervivencia libre de enfermedad de 3 años
Unicéntrica, vascular hialina, VIH-	93%
Unicéntrica, de células plasmáticas o mixta, VIH-, O Multicéntrica, vascular hialina, VIH-	79%
Multicéntrica, de células plasmáticas, VIH-	46%
Multicéntrica, VIH	28%

(ACS, Enfermedad de Castleman)

Debido a que la enfermedad es rara, se informaron tasas de supervivencia variables. En el ensayo llevado a cabo por Dispenzieri et al. en 2012, la tasa de supervivencia global de 5 años de la MCD fue del 65%. Se estableció que el 26% de los pacientes muere dentro del primer año luego del diagnóstico con una mediana de supervivencia de sólo 29 meses (Kurkova 1999).

### **2.1.2. Comorbilidades importantes detectadas en la población destinataria**

Las comorbilidades importantes en los pacientes con MCD incluyen infección, síndrome POEMS, cambios cutáneos y trastornos autoinmunes. La incidencia, prevalencia y mortalidad de estas comorbilidades en pacientes con MCD generalmente no están escritas y estas cifras deben interpretarse con precaución debido a la rareza de la MCD.



**Comorbilidad: Infección****Incidencia:**

La infección en la población con MCD negativa para el VIH no está bien estudiada. Sin embargo, debido a la discrasia de células B inherente a la enfermedad, se anticipa un aumento del riesgo de infección en sujetos con MCD, y la infección es una frecuente causa de muerte (Casper 2005, van Rhee 2010).

Aún debe determinarse si la frecuente observación de CD en pacientes con VIH puede atribuirse a la mayor prevalencia de infección concomitante con HVH-8 entre los pacientes infectados con el VIH o si infección del VIH en sí misma predispone a los pacientes al desarrollo de CD. En 1995, Soulier et al. informaron sobre la incidencia del HVH-8 en pacientes con MCD. Siete de 17 pacientes negativos para el VIH presentaron HVH-8. Otros investigadores confirmaron que casi la mitad de los pacientes negativos para el VIH son HVH-8 positivos (Dispenzieri 2012).

**Prevalencia:**

Se desconoce la prevalencia de infecciones en pacientes con MCD negativos para el VIH y en pacientes negativos para el HVH-8.

**Mortalidad:**

La muerte en MCD puede producirse por septicemia e inflamación sistémica que dan lugar a insuficiencia multiorgánica (Casper 2005); sin embargo, las tasas de mortalidad no están bien descritas.

**Comorbilidad: Síndrome POEMS****Incidencia:**

El síndrome POEMS está definido por la presencia de un trastorno clonal de células plasmáticas, una neuropatía periférica y por lo menos otra característica importante (CD, lesiones óseas osteoscleróticas o elevación del factor de crecimiento endotelial vascular) y por lo menos un rasgo menor (endocrinopatía, organomegalía, cambios cutáneos clásicos, edema papilar, sobrecarga extravascular, trombocitosis o eritrocitosis) (Dispenzieri 2012). La incidencia del síndrome POEMS en la población con CD no está descrita.

**Prevalencia:**

Se identificaron 60 pacientes con MCD a través de bases de datos de patología y linfoma en la clínica Mayo y la Universidad de Nebraska. De los 60 pacientes, 19 (34%) tenían MCD con POEMS con o sin mieloma osteosclerótico. Los resultados mostraron que los pacientes con POEMS tuvieron peores desenlaces que aquellos sin POEMS (Dispenzieri 2012).

**Mortalidad:**

En el ensayo antedicho, llevado a cabo por Dispenzieri et al. (2012), la tasa de riesgos de supervivencia global para MCD con síndrome POEMS fue de 0,9 (IC del 95% 0,4-1,9,  $p=0,8$ ), en relación con los pacientes con MCD sin POEMS.

**Comorbilidad: Cambios cutáneos****Incidencia:**

Los cambios cutáneos comúnmente están asociados con la CD, aunque la incidencia no se ha escrito en la bibliografía.

**Prevalencia:**

En el ensayo antedicho, llevado a cabo por Dispenzieri et al. en 2012, 16 de 60 pacientes con MCD sufrieron cambios cutáneos. Los cambios cutáneos asociados con pénfigo paraneoplásico generalmente comprenden placas liquenoides. Este hallazgo también se ve reflejado por el frecuente hallazgo histológico de reacciones liquenoides en la piel (Nikolskaia 2003).

**Mortalidad:**

La mortalidad de pacientes con MCD con cambios cutáneos no se ha escrito en la bibliografía. Sin embargo, en la siguiente sección (Trastornos autoinmunes) se presenta mayor información sobre la mortalidad en el pénfigo paraneoplásico.

**Comorbilidad: Trastornos autoinmunes****Incidencia:**

La enfermedad de Castleman generalmente está asociada con manifestaciones autoinmunes, en las que la forma multicéntrica de la enfermedad comúnmente está acompañada por síntomas y signos de autoinmunidad. Un informe de caso de enfermedad del tejido conjuntivo asociada con CD revisó casos adicionales informados en la bibliografía entre 1973 y 2003 (Muskardin 2012). Los hallazgos se resumen en la siguiente tabla. Asimismo, el pénfigo paraneoplásico se describe en asociación con MCD; sin embargo, se desconocen las tasas de incidencia.

**Casos de enfermedad autoinmune asociada con enfermedad de Castleman\***

Enfermedad autoinmune	Casos	Casos	Casos
Artritis reumatoide	0	1	0
Presunto esclerodermia sistémico	0	0	1
Síndrome de Sjogren	2	2	1
Miastenia grave	1	0	3
Poliartritis destructiva	1	1	0
Síndrome de superposición de polimiositis/ SLE	1	1	0
Enfermedad de tejido conjuntivo no diferenciada	1	1	0
Enfermedad de tejido conjuntivo mixta	1	0	1
Presunto SLE	3	0	3

\* De Marchi 2004.

**Prevalencia:**

Las características de la MCD generalmente se encuentran en pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE) o artritis reumatoide. En un ensayo de ganglios linfáticos de 21 pacientes con SLE, el 29% tenía características histológicas de CD (Muskardin 2012, Kojima 2000). En otra revisión, el 15% de los pacientes con SLE tuvieron características de CD (Muskardin 2012, Kojima 2007). Dispenzieri et al. (2012) estudiaron 113 pacientes con CD; 19 tenían MCD y POEMS, pero ninguno tenía anemia hemolítica autoinmune (AIHA, *por sus siglas en inglés*); de 41 pacientes con MCD sin POEMS, 5 tenían AIHA.

**Mortalidad:**

En el mayor ensayo realizado hasta la fecha de pacientes con CD que padecen pénfigo paraneoplásico, la afección parece estar relacionada con bronquiolitis obliterante y 22 de 28 pacientes progresaron a insuficiencia respiratoria y muerte (Muskardin 2012, Nikolskaia 2003).

## 2.2. Hallazgos preclínicos

**Tabla 1: Hallazgos preclínicos de seguridad**

Hallazgos clave de seguridad (obtenidos en los estudios preclínicos)	Relevancia para el uso en humanos
<b><i>Los hallazgos de toxicidad incluyen:</i></b>	
<b>Toxicidad de dosis únicas y repetidas</b>	
<p>La dosificación de monos <i>Cynomolgus</i> con SYLVANT (9,2 o 46 mg/kg/semana, IV) durante 3 o 6 meses no produjo efectos toxicológicamente significativos. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre la hematología ni los parámetros químicos.</p> <p>Hubo una ligera reducción en el tamaño y número de centros germinales en la semana 13 en el grupo de 46 mg/kg y una ligera reducción en la respuesta de anticuerpos dependientes de células T (TDAR, <i>por sus siglas en inglés</i>) a la inmunización con hemocianina de lapa californiana (KLH, <i>por sus siglas en inglés</i>).</p>	<p>En los pacientes, SYLVANT puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y puede disminuir la efectividad de las vacunas. Las infecciones serias se consideran un Riesgo importante potencial (ver Sección 2.7.3) y el uso con vacunas se considera Información faltante. En la CCDS se brinda orientación adecuada (Posología y forma de administración, y Advertencias y precauciones).</p>
<b>Toxicidad reproductiva</b>	
<p>SYLVANT no se une a los tejidos reproductores humanos <i>in vitro</i>.</p> <p>Los monos <i>Cynomolgus</i> jóvenes adultos que recibieron siltuximab (9,2 o 46 mg/kg/semana, IV) durante 3 o 8 meses, no presentaron toxicidad de los órganos reproductores (no se evaluó la espermatogénesis).</p> <p>En estudios de fertilidad realizados en ratones donde se utilizó un anticuerpo monoclonal anti IL-6 de ratón, no se produjeron efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina.</p>	<p>No se espera que SYLVANT afecte la función reproductora de los pacientes. En la CCDS (Embarazo, lactancia y fertilidad; e Información preclínica) se brinda información y orientación.</p>
<b>Toxicidad para el desarrollo</b>	
<p>En un estudio de desarrollo embriofetal en mono <i>Cynomolgus</i> que recibieron SYLVANT (9,2 a 46 mg/kg/semana) durante los periodos embrionario y fetal temprano (Día de gestación (DG) 20 a 118), no se produjo toxicidad materna o embriofetal. El examen de los fetos obtenidos por cesárea no reveló alteraciones morfológicas del desarrollo. SYLVANT se transfirió a través de la placenta y los fetos estuvieron a SYLVANT durante la gestación.</p> <p>En un estudio de desarrollo pre- y postnatal en monos <i>Cynomolgus</i>, la administración de siltuximab (CNTO 136), un anticuerpo monoclonal</p>	<p>No se dispone de estudios adecuados y bien controlados de SYLVANT en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción y desarrollo en animales no siempre predicen la respuesta humana, se desconoce si SYLVANT puede producir daño fetal al administrarse a una mujer embarazada.</p> <p>Se sabe que los anticuerpos IgG atraviesan la placenta humana durante el embarazo y se han detectado en el suero de los bebés nacidos de pacientes tratadas con</p>

### Hallazgos clave de seguridad (obtenidos en los estudios preclínicos)

anti-IL-6 humana, la dosis de 10 o 50 mg/kg/semanas durante los periodos embrionario y fetal hasta el parto natural (DG 20 a ~167) no se produjo toxicidad materna embriofetal ni neonatal. El examen de los infantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (equivalente a un humano de 2 años) no reveló alteraciones del desarrollo morfológicas ni funcionales. La competencia inmune, determinada por la capacidad de los infantes de generar una TDAR a la KLH no se vio afectada por la exposición al anticuerpos monoclonales anti-IL-6 durante el desarrollo pre- y postnatal.

Los neonatos nacieron con niveles séricos de anticuerpo monoclonal anti-IL-6 similares a los de las madres y la depuración en los neonatos fue similar a la de las madres. El anticuerpo monoclonal anti-IL-6 no estuvo presente en la mayoría de las muestras de leche.

### Inmunotoxicidad

La dosificación de mono Cynomolgus con SYLVANT (9,2 o 46 mg/kg/semanas) durante 3 o 6 meses, no produjo eventos adversos sobre los recuentos de glóbulos blancos ni diferenciales en las evaluaciones hematológicas estándar. La evaluación de la citometría de flujo para subgrupos de linfocitos no mostró efectos sobre las células T de memoria (CD3+/CD44+), linfocitos citotóxicos naturales (CD3-/CD16+) o monocitos (CD3-/CD14+). Se observaron aumentos en las células B (CD20+) y las células T (CD3+, CD4+, CD8+, CD45RA+) el Día 2 y en momentos de medición posteriores.

La histopatología de los tejidos linfoides mostró una reducción en el tamaño y número de centros germinales a los 3 meses pero no a los 6 meses en el grupo de 46 mg/kg.

Se observó una ligera reducción en la TDAR a la inmunización con KLH.

### Hepatotoxicidad

La dosificación de mono Cynomolgus con SYLVANT (9,2 o 46 mg/kg/semanas) por hasta 6 meses no produjo eventos adversos sobre el

### Relevancia para el uso en humanos

anticuerpos terapéuticos.

En base a estudios realizados en monos, se espera SYLVANT se transfiera de la madre al feto durante la gestación. Los estudios realizados en monos no muestran ninguna alteración del desarrollo ni supresión detectable profunda del sistema inmunológico. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de inhibición de respuestas inmunes en infantes que se exponen a siltuximab.

El uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia se considera Información faltante. En la CCDS (Embarazo, lactancia y fertilidad e Información preclínica) se brinda información y orientación.

Los resultados de los estudios de toxicología realizados en monos Cynomolgus mostraron modulaciones menores en el sistema inmunológico, pero indicaron toxicidad significativa para el sistema inmunológico. En los pacientes, SYLVANT puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y puede disminuir la eficacia de las vacunas. Se sabe que el sistema inmunológico de los pacientes con CD tiene un mal funcionamiento; por lo tanto, no puede excluirse una reducción en la eficacia de la vacunación y susceptibilidad a la infección, incluida infección seria, independientemente del tratamiento.

Las infecciones serias se consideran un Riesgo importante potencial (ver Sección 2.7.3) y el uso con vacunas se considera Información faltante. En la CCDS se brinda orientación adecuada (Posología y forma de administración, y Advertencias y precauciones).

Los estudios de toxicidad realizados en monos no predijeron hepatotoxicidad.

**Hallazgos clave de seguridad  
(obtenidos en los estudios preclínicos)**
**Relevancia para el uso en humanos**

hígado, según lo determinado por evaluaciones de patología clínica y anatómica.

**Genotoxicidad**

No se han realizado estudios de genotoxicidad con SYLVANT. Debido a su tamaño molecular y composición, no se espera que SYLVANT se difunda en las células y acceda al ambiente intracelular. Tampoco se espera que interactúe con el ácido desoxirribonucleico (ADN).

No se espera que SYLVANT sea genotóxico en los pacientes.

**Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con SYLVANT, de acuerdo con las directrices de la ICH (Directriz S6 de la Conferencia Internacional sobre Armonización, 1997). Los estudios en animales realizados con siltuximab u otros inhibidores de la IL-6, generalmente mostraron una disminución en el crecimiento tumoral y sólo algunos estudios no mostraron efectos o una ligera disminución. El peso de la evidencia no sugiere un aumento en la susceptibilidad al cáncer.

Los hallazgos preclínicos no indican un problema de seguridad de carcinogenicidad en el uso clínico.

**Hallazgos farmacológicos generales de seguridad:**
**Sistema cardiovascular (incluyendo la posibilidad de prolongación del intervalo QT)**

La dosificación de mono Cynomolgus con SYLVANT (9,2 o 46 mg/kg/semanas) durante 3 o 6 meses no produjo efectos adversos sobre el sistema cardiovascular ni efectos sobre el intervalo QT.

En los ensayos clínicos realizados con SYLVANT, no se identificaron problemas de seguridad con respecto a trastornos cardiovasculares o prolongación del intervalo QT.

**Sistema nervioso**

La dosificación de mono Cynomolgus con SYLVANT (9,2 o 46 mg/kg/semanas) durante 3 o 6 meses no produjo efectos adversos sobre el sistema nervioso. La penetración de SYLVANT en el líquido cefalorraquídeo fue baja (<0,1%). No se observaron alteraciones de la conducta en monos tratados con SYLVANT.

En los ensayos clínicos realizados con SYLVANT, no se identificaron problemas de seguridad con respecto a trastornos del sistema nervioso.

**Mecanismos para interacciones medicamentosas**

Los estudios preclínicos de farmacología, toxicología y farmacocinética no revelaron interacciones medicamentosas adversas. En estudios preclínicos, se sabe que la IL-6 disminuye la actividad del CYP450. Los informes publicados

En los ensayos clínicos realizados con SYLVANT, no se identificaron reacciones adversas relacionadas con esta potencial interacción. La interacción medicamentosa (aumento del

**Hallazgos clave de seguridad  
(obtenidos en los estudios preclínicos)****Relevancia para el uso en humanos**

de datos preclínicos y clínicos mostraron que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450 (la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizarán) (SmPC de RoActemra<sup>®</sup>, 2013; Fujita 2008; Zhang 2009)

metabolismo de los sustratos del CYP450) se considera Información faltante. La CCDS (Interacciones) brinda información y orientación.

**2.2.1. Conclusiones sobre los datos preclínicos****Inquietudes relacionadas con la seguridad preclínica****Riesgos potenciales importantes**

Infecciones serias

**Información faltante**

Uso durante el embarazo y la lactancia.

Uso con vacunas

Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de sustratos del CYP450)



## 2.3. Exposición en ensayos clínicos

### 2.3.1. Breve reseña del desarrollo

El programa de desarrollo clínico para SYLVANT en la MCD incluye 3 ensayos clínicos. Los datos primarios se obtuvieron del ensayo CNTO328MCD2001 [*Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de CNTO 328 (Anticuerpo monoclonal anti-IL-6) más el mejor tratamiento de soporte en comparación con el mejor tratamiento de soporte en sujetos con enfermedad de Castleman multicéntrica*]. La hipótesis principal de este ensayo multinacional fue que la combinación de SYLVANT + mejor tratamiento de soporte (BSC) demostraría una mayor tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera que la combinación de placebo + BSC, y tendría un perfil de riesgo-beneficio aceptable en sujetos con MCD. La población del ensayo consistió en 79 pacientes con MCD sintomática con patología indicativa de CD que fue confirmada de forma independiente, que eran negativos para el VIH y el HVH-8.

Los datos de aval se obtuvieron del ensayo abierto, no aleatorizado de búsqueda de dosis completado C0328T03 [*Estudio de Fase 1 de administraciones intravenosas múltiples de un anticuerpo quimérico contra la interleucina-6 (CNTO 328) en sujetos con linfoma no Hodgkin de células B, mieloma múltiple y enfermedad de Castleman*]. El objetivo primario de este ensayo fue evaluar la seguridad y la farmacocinética, y los objetivos secundarios fueron evaluar la farmacodinamia y, la respuesta inmune y los efectos clínicos de los múltiples regímenes posológicos de SYLVANT. Las cohortes iniciales del Ensayo C0328T03 se enfocaron en el aumento de dosis, y las cohortes finales incluyeron sólo sujetos con enfermedad de Castleman, para evaluar más la dosis recomendada y el esquema posológico. En el ensayo de Fase 1, 35 sujetos con MCD y 2 sujetos con CD unicéntrica recibieron tratamiento con SYLVANT.

Asimismo, los datos preliminares obtenidos del ensayo CNTO328MCD2002 en curso (*Estudio abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con siltuximab en sujetos con enfermedad de Castleman multicéntrica*), un ensayo de Fase 2 para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con SYLVANT en sujetos con MCD, donde se analizaron datos de 19 sujetos que habían recibido tratamiento previo con SYLVANT en el Ensayo C0328T03 (hasta el cierre de datos de enero de 2013); actualmente, hay 60 sujetos enrolados.

Aproximadamente 1.200 sujetos se han enrolado en 15 estudios patrocinados, de enfermedades hematológicas/neoplasias malignas (incluidos los ensayos de MCD) y tumores sólidos (ver Anexo 4). Los datos de seguridad de 650 sujetos expuestos a SYLVANT con diversos regímenes posológicos de 11 ensayos (7 ensayos de monoterapia, incluidos los 3 ensayos de MCD, y 4 ensayos combinados en mieloma múltiple) se incluyen en el Resumen de Seguridad Clínica (SCS, *por sus siglas en inglés*). Sin embargo, este Plan Principal de Manejo de Riesgos (cRMP) se enfoca en los datos de los ensayos de MCD con el régimen posológico de 11 mg/kg cada 3 semanas, debido a que son la indicación y el régimen posológico propuestos.



### 2.3.2. Exposición en ensayos aleatorizados bajo cegamiento

La exposición a SYLVANT de sujetos con MCD se resumen en las Tablas 2 a 5 para los sujetos del ensayo aleatorizado y bajo cegamiento, CNTO328MCD2001, por duración, por edad y sexo, por raza y por estado renal y hepático basal. Todos los sujetos de este ensayo recibieron 11 mg/kg cada 3 semanas.

En el estudio CNTO328MCD2001, hubo 66 sujetos tratados con SYLVANT (incluidos 53 sujetos aleatorizados a SYLVANT y 13 sujetos pasaron a recibir SYLVANT luego del fracaso del tratamiento con placebo):

- Hubo 75,7 años persona de exposición a SYLVANT (Tabla 2)
- Hubo 42 (63,6%) hombres y 24 (36,4%) mujeres (Tabla 3)
- Hubo 3 (4,5%) sujetos de 65 años de edad o más, mientras que 29 (9%) sujetos tenían 75 años de edad o más (Tabla 3)
- La mayoría de los sujetos (33 [50%] sujetos) eran asiáticos, 26 (39,4%) sujetos eran de raza blanca, 4 (6,1%) indicaron su raza como "otra" y 3 (4,5%) eran de raza negra (Tabla 4).
- En el nivel basal, los sujetos tenían insuficiencia renal en Estadio 1 (depuración de creatinina [CrCl]  $\geq$  90 ml/min; n=46), en Estadio 2 (CrCl 60 a 89 ml/min; n=13), o Estadio 3 (CrCl 30 a 59 ml/min; n=7) (Tabla 5)
- En el nivel basal, 4 (6,1%) sujetos tenían insuficiencia hepática leve, definida como un nivel de bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$ ULN, y ninguno tenía insuficiencia hepática moderada o grave (Tabla 5)

**Tabla 2: Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por duración**

Duración de la exposición CNTO328MCD20001	Personas		Años persona	
	N			
		66		
3 meses		66 (100%)		
6 meses		61 (92%)		
9 meses		52 (79%)		
12 meses		42 (64%)		
18 meses		33 (50%)		
24 meses		23 (35%)		
30 meses		12 (18%)		
36 meses		3 (5%)	8,0	
Total		66 (100%)	75,7	

[RMP01A.rtf] [CNTO328Z\_RMPDDBR\_2013\_01\RE\_MCD\_BLA\rm01a.sas] 01MAY2013, 10:23

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT  
25

Aprobado, Fecha: 10 de marzo de 2014

**Tabla 3: Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por grupo etario y sexo**

	Personas	Años persona
<b>Grupo etario</b>		
<b>CNTO328MCD2001</b>		
<b>Mujeres</b>		
N	24	
18 a <65 años	24 (100,0%)	24,7
65 – 74 años	0	-
75 – 84 años	0	-
>84 años	0	-
<b>Hombres</b>		
N	42	
<65 años	39 (92,9%)	46,2
65 – 74 años	3 (7,1%)	4,8
75 – 84 años	0	-
>84 años	0	-

[RMP01C.rtf] [CNTO328Z\_RMPDDBR\_2013\_01ARE\_MCD\_BLA/rmp01c.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 4: Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por origen étnico y racial**

	Personas	Años persona
<b>Raza</b>		
<b>CNTO328MCD2001</b>		
N	66	
Blanca	26 (39,4%)	29,3
Negra o afroamericanos	3 (4,5%)	4,5
Asiáticos	33 (50,0%)	37,6
Otro	4 (6,1%)	4,2
Faltante	0	-

[RMP01E.rtf] [CNTO328Z\_RMPDDBR\_2013\_01ARE\_MCD\_BLA/rmp01e.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 5: Exposición para el Ensayo CNTO328MCD2001 por poblaciones especiales**

	Personas	Años persona
<b>Poblaciones especiales CNTO328MCD2001</b>		
<b>Insuficiencia renal basal<sup>a</sup></b>		
N	66	
Etapa 1: CrCl $\geq$ 90 ml/min	46 (69,7%)	53,1
Etapa 2: CrCl 60 – 89 ml/min	13 (19,7%)	13,7
Etapa 3: CrCl 30 – 59 ml/min	7 (10,6%)	8,9
Etapa 4: CrCl 15 – 29 ml/min	0	-
Etapa 5: CrCl < 15 ml/min	0	-
<b>Insuficiencia hepática basal<sup>b</sup></b>		
N	66	
Normal	62 (93,9%)	70,1
Leve	4 (6,1%)	5,6
Moderado	0	-
Grave	0	-

<sup>a</sup> Clasificación basada en la depuración de creatinina (CrCl) estimada basada en la ecuación C-Q.

<sup>b</sup> Normal: Bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $\leq$  ULN, Leve: (Bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST > ULN) o (ULN < Bilirrubina total  $\leq$  1,5xULN), Moderado: 1,5 x ULN < Bilirrubina total  $\leq$  3 x ULN, Grave: Bilirrubina total > 3xULN.

[RMP01G.rtf] [CNTO328VZ\_RMPDDBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLA.rmp01g.sas] 01MAY2013, 10:24

### 2.3.3. Exposición en todos los estudios clínicos, incluyendo extensiones abiertas

La 'población de todos los ensayos clínicos de MCD' incluye 3 ensayos: el ensayo aleatorizado, bajo cegamiento descrito previamente (Ensayo CNTO328MCD2001), un ensayo de Fase 1 (Ensayo C0328T03), y un ensayo de extensión abierto (Ensayo CNTO328MCD2002). Incluyendo a los sujetos tratados con SYLVANT del ensayo aleatorizado bajo cegamiento CNTO328MCD2001, más los 37 pacientes con enfermedad de Castleman tratados con SYLVANT del Ensayo C0328T03, la población total de todos los sujetos de ensayos clínicos incluye 103 sujetos tratados con SYLVANT (Tabla 6). En el Ensayo CNTO328MCD2002, se enrolaron 19 sujetos del estudio C0328T03 hasta la fecha de cierre clínica vigente.

En la 'población de todos los ensayos clínicos de MCD' 82 sujetos (79,6%) recibieron el régimen posológico propuesto de 11 mg/kg cada 3 semanas (Tabla 6). El ensayo C0328T03 exploró múltiples regímenes posológicos, Tabla 6. La exposición a SYLVANT en todos los ensayos clínicos con MCD se resumen en las Tablas 6 a 10 para estos sujetos por duración, por edad y sexo, por raza y por estado renal y hepático basal.

Los 82 sujetos tratados con SYLVANT recibieron 129 años paciente de exposición a SYLVANT; en términos de años paciente, esto representa un aumento de 54,7 años paciente de exposición a SYLVANT en comparación con la población tratada con SYLVANT del estudio CNTO328MCD2001 SYLVANT (Tabla 7).

En la población de todos los ensayos clínicos de MCD de 82 sujetos tratados con SYLVANT (11 mg/kg cada 3 semanas):

- 50 (61,0%) eran hombres y 32 (39,0%), mujeres (Tabla 8)
- 6 (7,3%) sujetos tenían 65 años de edad o más, mientras que 1 (1,2%) sujeto tenía 75 años de edad o más (Tabla 8)
- 38 (46,3%) sujetos eran de raza blanca, 35 (42,7%) sujetos eran asiáticos y 5 sujetos (6,1%) eran de raza negra (Tabla 9)
- En el nivel basal, los sujetos tenían insuficiencia renal en Estadio 1 (CrCl  $\geq$  90 ml/min; n=54), en Estadio 2 (CrCl 60 a 89 ml/min; n=18), o Estadio 3 (CrCl 30 a 59 ml/min; n=10) (Tabla 10)
- En el nivel basal, 6 (7,3%) sujetos tenían insuficiencia hepática leve en el nivel basal, definida como bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  límite superior del rango normal (ULN), y ninguno tenía insuficiencia hepática moderada o grave.

**Tabla 6: Exposición a SYLVANT para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por dosis**

	Personas	Años persona
Dosis de exposición		
Ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>		
N	103	
2,8 mg/kg q2w	1 (1,0%)	3,4
5,5 mg/kg q2w	2 (1,9%)	8,2
11 mg/kg q2w	3 (2,9%)	17,2
11 mg/kg q3w	82 (79,6%)	129,0
5,5 mg/kg q1w	3 (2,9%)	1,3
8,3 mg/kg q3w	12 (11,7%)	30,8
Total	103 (100,0%)	189,9

<sup>a</sup>Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (todas las dosis).

[RMP011.rtf] [CNT0328Z\_RMPDDBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLA\mp011.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 7: Exposición para todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por duración**

Duración de la exposición	Personas	Años persona
Ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica*		
N	82	
3 meses	82 (100%)	
6 meses	77 (94%)	
9 meses	66 (80%)	
12 meses	55 (67%)	
18 meses	43 (52%)	
24 meses	33 (40%)	
30 meses	22 (27%)	
36 meses	13 (16%)	
42 meses	9 (11%)	
48 meses	8 (10%)	
54 meses	6 (7%)	
60 meses	6 (7%)	
66 meses	6 (7%)	
72 meses	4 (5%)	
78 meses	3 (4%)	
84 meses	3 (4%)	19,8
Total	82 (100%)	129,0

\* Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP01B.rtf] [CNTO328VZ\_RMPDDBR\_2013\_01ARE\_MCD\_BLA\mp01b.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 8: Exposición para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica de SYLVANT por grupo etario y sexo**

Grupo etario	Personas	Años persona
Ensayos de enfermedad de		
Mujeres		
N	32	
18 a <65 años	31 (96,9%)	38,1
65 – 74 años	1 (3,1%)	2,7
75 – 84 años	0	-
>84 años	0	-
Hombres		
N	50	
<65 años	45 (90,0%)	74,9
65 – 74 años	4 (8,0%)	8,2
75 – 84 años	1 (2,0%)	5,2
>84 años	0	-

\* Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP01D.rtf] [CNTO328VZ\_RMPDDBR\_2013\_01ARE\_MCD\_BLA\mp01d.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 9: Exposición para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica con SYLVANT por origen étnico o racial**

	Personas	Años persona
Raza		
Ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>		
N	82	
Blanca	38 (46,3%)	72,1
Negra o afroamericanos	5 (6,1%)	7,6
Asiáticos	35 (42,7%)	45,0
Otro	4 (4,9%)	4,2
Faltante	0	-

<sup>a</sup> Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP01F.rtf] [CNTO328Z\_RMPDDBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLAvm01f.sas] 01MAY2013, 10:24

**Tabla 10: Exposición a SYLVANT para ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica por poblaciones especiales**

	Personas	Años persona
Poblaciones especiales		
Ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>		
Insuficiencia renal basal <sup>b</sup>		
N	82	
Etapa 1: CrCl $\geq$ 90 ml/min	54 (65,9%)	81,4
Etapa 2: CrCl 60 – 89 ml/min	18 (22,0%)	31,9
Etapa 3: CrCl 30 – 59 ml/min	10 (12,2%)	15,7
Etapa 4: CrCl 15 – 29 ml/min	0	-
Etapa 5: CrCl < 15 ml/min	0	-
Insuficiencia hepática basal <sup>c</sup>		
N	82	
Normal	76 (92,7%)	116,3
Leve	6 (7,3%)	12,6
Moderado	0	-
Grave	0	-

<sup>a</sup> Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

<sup>b</sup> Clasificación basada en la depuración de creatinina (CrCl) estimada basada en la ecuación C-Q.

<sup>c</sup> Normal: Bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $\leq$  ULN, Leve: (Bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST > ULN) o (ULN < Bilirrubina total  $\leq$  1,5xULN), Moderado: 1,5 x ULN < Bilirrubina total  $\leq$  3 x ULN, Grave: Bilirrubina total > 3xULN

[RMP01H.rtf] [CNTO328Z\_RMPDDBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLAvm01h.sas] 01MAY2013, 10:24

#### 2.4. Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos

Los criterios de exclusión importantes que limitaron la participación de subpoblaciones específicas de sujetos dentro de los ensayos clínicos de MCD se enumeran en las Secciones 2.4.1 y 2.4.2. Las implicaciones de una experiencia limitada con SYLVANT en poblaciones típicamente subrepresentadas en el programa de desarrollo de estudios clínicos con respecto a la predicción de la seguridad de SYLVANT en el mercado se tratan en la Sección 2.4.3.

### 2.4.1. Limitaciones para la detección de reacciones adversas a fármacos comunes a todos los programas de desarrollo de estudios clínicos

Tabla 11: Limitaciones del/de los programa(s) de desarrollo de estudios clínicos

Capacidad para detectar reacciones adversas	Limitación del programa de ensayos	Análisis de las implicancias para la población destinataria
Que son raras	Con una exposición global de 103 sujetos con MCD, sería difícil detectar ADR menores de 1/30. Hay una cantidad relativamente baja de sujetos en el programa de ensayos clínicos de MCD. En ensayos de monoterapia de MCD y otras enfermedades, 365 sujetos estuvieron expuestos a SYLVANT.	Debido a que la MCD es una enfermedad muy rara, la detección de señales para los ADR muy raras es limitada.
Debidas a la exposición prolongada	SYLVANT se administró a sujetos con MCD durante un máximo de 7 años en ensayos clínicos. La mediana de duración del tratamiento es de 12 meses. Además, 43/83 sujetos recibieron 11 mg/kg cada 3 semanas durante más de 1 año.	No se identificaron términos preferentes adicionales como reacciones adversas al medicamento relacionadas con la exposición prolongada a SYLVANT.
Debidas a efectos acumulados	La mediana de dosis acumulada (dosis objetivo) en los ensayos integrados de MCD fue 210 (rango, 11 a 1229) mg/kg. La vida media luego de la primera dosis (11 mg/kg cada 3 semanas) es de 16,3±4,2 días y la acumulación sistémica es moderada.	No se observaron efectos acumulativos adicionales durante la exposición a SYLVANT.
Que tienen un período de latencia prolongado	9 sujetos tratados con la dosis objetivo y 20 de la población con MCD integrada recibieron tratamiento durante más de 3 años.	No se observaron efectos con un período de latencia extenso durante la exposición a SYLVANT.

## 2.4.2. Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo de estudios clínicos

**Tabla 12: Criterios de exclusión que continuarán como contraindicaciones**

Criterios	Implicancias para la población objetivo
Reacciones graves relacionadas con la infusión a los anticuerpos monoclonales, a proteínas murinas, quiméricas o humanas, o a los excipientes	La contraindicación se limita a pacientes con hipersensibilidad grave al principio activo o a los excipientes (CCDS, Contraindicaciones).



**Tabla 13: Criterios de exclusión que NO se propone que continúen como contraindicaciones**

Criterios	Razón para considerarlo un criterio de exclusión	Justificación para considerarlo una contraindicación
Afección o enfermedad simultánea (por ejemplo, enfermedad cardíaca no controlada, enfermedad autoinmune, diabetes no controlada, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, pénfigo paraneoplásico, bronquiolitis obliterante). Sujetos VIH positivos y HVH-8 positivos	Condiciones controladas del ensayo para evaluaciones de eficacia y seguridad.  Los sujetos con MCD provocada a raíz de VIH o HVH-8 se excluyeron debido a que SYLVANT se dirige específicamente a la IL-6 humana y no se une a la IL-6 producida por el virus (Moore 1996).	Afección o enfermedad simultánea (por ejemplo, enfermedad cardíaca no controlada, enfermedad autoinmune, diabetes no controlada, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa, pénfigo paraneoplásico, bronquiolitis obliterante). SYLVANT sólo está indicado en la población de pacientes con MCD negativos para el VIH o negativos para el HVH-8 (CCDS, Indicaciones). No se espera que SYLVANT actúe contra la IL-6 producida por el virus. El criterio de exclusión no se basó en un problema de seguridad.
Infecciones clínicamente significativas, incluida infección conocida de hepatitis C o que se sabe que son positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).	Práctica clínica habitual de tratar y permitir la recuperación de una infección significativa antes de iniciar el tratamiento con un fármaco inmunomodulador.	La CCDS (Advertencias y precauciones) brinda orientación para el manejo de pacientes en riesgo de infecciones serias. No se observó reactivación de la hepatitis viral en los ensayos clínicos de monoterapia.
Neoplasias malignas, incluido linfoma	Condiciones controladas del ensayo para evaluaciones de eficacia. Podrían haber interferido con la evaluación de eficacia radiológica y podría haber producido la suspensión temprana por motivos no relacionados con SYLVANT, afectando la capacidad de interpretación del análisis por intención de tratar (ITT, <i>por sus siglas en inglés</i> ) en el ensayo CNTO328MCD2001. Esta no es una inquietud en caso de que las siguientes enfermedades hayan sido tratadas adecuadamente y el sujeto no las haya padecido durante $\geq 3$ años: carcinoma de piel de células basales o escamosas, carcinoma	Se realizaron ensayos clínicos de sujetos con otras neoplasias malignas (por ejemplo, mieloma múltiple y tumores sólidos).  No hubo ningún aumento en la incidencia de neoplasias malignas en sujetos con MCD tratados con SYLVANT, en comparación con los sujetos tratados con placebo y no hubo aumento en las neoplasias malignas secundarias en sujetos tratados con SYLVANT en otros ensayos clínicos oncológicos.  El criterio de exclusión no se

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

33

Criterios	Razón para considerarlo un criterio de exclusión	Justificación para considerarlo una contraindicación
Vacunación con vacunas vivas atenuadas dentro de las 4 semanas luego de la administración	<p>de cuello uterino in situ o cáncer distinto de linfoma. Se permitió a los sujetos con estos antecedentes de comorbilidad participar del ensayo CNTO328MCD2001.</p> <p>La IL-6 es un modulador de respuesta inmunes humorales y se requieren para la síntesis de Ig. Se observó una reducción transitoria en la respuesta inmune humoral a TDAR (KLH) luego de la administración de SYLVANT en estudios con mono Cynomolgus. Por estas razones, se desconoce si se reducirá la eficacia de la vacunación. Se sabe que el sistema inmunológico de los pacientes con CD tiene un mal funcionamiento; por lo tanto, no puede excluirse una reducción en la eficacia de la vacunación.</p>	<p>basó en un asunto de seguridad.</p> <p>La CCDS aconseja no administrar vacunas vivas atenuadas de manera simultánea dentro de las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento con SYLVANT, debido a que no se ha establecido la seguridad (Advertencias y precauciones).</p>
Uso de tratamientos no permitidos; otros tratamiento antitumorales concomitantes para la enfermedad de Castleman (por ejemplo, anticuerpos anti-CD20, IL-6 o tratamientos dirigidos contra el receptor de la IL-6, quimioterapia), tratamientos biológicos como anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (TNF, <i>por sus siglas en inglés</i> ), agentes inmunosupresores (excepto dosis estables de corticosteroides) y agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA, <i>por sus siglas en inglés</i> ).	Condiciones controladas del ensayo para evaluaciones de eficacia.	El criterio de exclusión no se basó en un problema de seguridad.
Antecedentes de trasplante alogénico (excepto trasplantes de córnea)	Condiciones controladas del ensayo para evaluaciones de eficacia y seguridad.	No se conocen datos clínicos o preclínicos que justifiquen una contraindicación en la población con MCD.
Lesiones cutáneas como única manifestación medible de la MCD	Garantizar una población con MCD homogénea para la evaluación de eficacia en el ensayo clínico CNTOMCD2001.	El criterio de exclusión no se basó en un problema de seguridad.
Mujeres embarazadas o en	Criterio de exclusión frecuente en	No se dispone de datos sobre

Crterios	Razón para considerarlo un criterio de exclusión	Justificación para considerarlo una contraindicación
período de lactancia	ensayos clínicos.	el uso de SYLVANT en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratones que recibieron dosis por vía subcutánea (CCDS: Embarazo, lactancia y fertilidad e Información preclínica).

### 2.4.3. Limitaciones con respecto a las poblaciones que generalmente no cuentan con suficiente representación en programas de desarrollo de ensayos clínicos

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de SYLVANT en niños de 17 años y menores (CCDS, Poblaciones especiales). La MCD es una enfermedad extremadamente rara en la población pediátrica. El uso en la población pediátrica se considera Información faltante.

#### Pacientes de edad avanzada

De los 82 sujetos tratados a la dosis objetivo que participaron en los ensayos clínicos de MCD, 6 sujetos tenían 65 años de edad o más, mientras que 1 sujeto tenía 75 años de edad o más. La mayoría (>90%) de los sujetos de los ensayos integrados de MCD tenían <65 años (92% en el grupo placebo vs 93% y 94% en los grupos de dosis objetivo y SYLVANT combinado, respectivamente (SCS), como se preveía en base a la epidemiología de la enfermedad (Dispenzieri 2012). En general, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad (incidencia de eventos adversos (AE), AE de Grado 3 o mayores, eventos adversos serios (SAE), AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis, AE que condujeron a la suspensión de SYLVANT, AE que produjeron la muerte) en cada subgrupo etario (<65 años, ≥ 65 años) en los grupos de dosis objetivo y SYLVANT combinado, en comparación con la población con MCD total integrada (Mod5.3.5.3/ISS/TabTSPFAE57).

En los ensayos de monoterapia integrados (que incluyeron sujetos con MCD y otras enfermedades), 127 de los 365 (35%) sujetos tratados con SYLVANT tenían ≥ 65 años de edad (Mod5.3.5.3/ISS/TabTSPFAE58). En general, no hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad (incidencia de AE, AE de Grado 3 o mayores, SAE, AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis, AE que condujeron a la suspensión de SYLVANT, AE que produjeron la muerte) en cada subgrupo etario (<65 años, ≥ 65 años).

Se realizaron análisis de farmacocinética poblacional de los estudios cruzados, utilizando datos de 378 sujetos con diversas afecciones que recibieron SYLVANT como agente único a dosis de entre 0.9 y 15 mg/kg. La farmacocinética poblacional de SYLVANT no presentó diferencias significativas en la farmacocinética de SYLVANT en pacientes mayores de 65 años (CCDS, Poblaciones especiales). Asimismo, no se requieren ajustes de la dosis debido a que no se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la farmacocinética ni el perfil de seguridad (CCDS, Poblaciones especiales).

El uso en la población de edad avanzada ( $\geq$  años de edad) se considera información faltante, porque sólo hubo 1 sujeto en los ensayos clínicos de MCD en este grupo etario. En general, la población de ensayos clínicos integrados con monoterapia (incluidos ensayos sin MCD), hubo 29 (8%) sujetos de  $\geq$  75 años de edad (SCS).

#### **Mujeres embarazadas o en período de lactancia**

No se dispone de ensayos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se han evaluado los efectos de SYLVANT sobre la fertilidad en sujetos humanos. En monos *Cynomolgus* que recibieron SYLVANT por vía intravenosa, no se observaron cambios histopatológicos en los tejidos reproductores (CCDS, Información preclínica). Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratones que recibieron dosis por vía subcutánea (CCDS: Embarazo, lactancia y fertilidad, e Información preclínica).

Se desconoce si SYLVANT se excreta en la leche humana materna. No puede descartarse el riesgo para el infante. La CCDS aconseja evaluar el beneficio del tratamiento para la mujer en comparación con el beneficio de la lactancia para el niño (Embarazo, lactancia y fertilidad).

La CCDS (Embarazo, lactancia y fertilidad) especifica que SYLVANT debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si el beneficio supera claramente el riesgo. Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 3 meses después. Al igual que otros anticuerpos a la inmunoglobulina G, SYLVANT probablemente atraviese la placenta (como se observó en estudios realizados con monos). Por lo tanto, los infantes nacidos de mujeres tratadas con SYLVANT pueden tener mayor riesgo de infección, y se aconseja tener precaución al administrar vacunas vivas a estos infantes.

El uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia se considera Información faltante.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

No se han realizado ensayos formales para investigar el tratamiento con SYLVANT en pacientes con insuficiencia hepática. En el análisis de farmacocinética poblacional, los niveles basales de AST, ALT, y albumina sérica se consideraron en la evaluación de las covariables sobre el CL. Dado que la AST y la ALT tuvieron una alta correlación, la AST no se evaluó como una covariable en el análisis de farmacocinética poblacional. Para los

sujetos con ALT basal de entre 0,1 y 3,7 U/l x ULN y con niveles basales de albumina de entre 1,5 t 5.8 g/dl, no hubo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de SYLVANT (CCDS; Propiedades farmacocinéticas). Asimismo, los niveles basales de bilirrubina no tuvieron efectos clínicamente relevantes sobre la depuración de SYLVANT. Por lo tanto, no se espera que los pacientes con insuficiencia hepática tengan una mayor exposición a SYLVANT, y aumentos asociados en la incidencia de AE. Por lo tanto, no puede excluirse que los pacientes con insuficiencia hepática experimenten AE y SAE de mayor grado que la población general.

El número de sujetos del subgrupo con insuficiencia hepática (definida como normal [bilirrubina total  $\leq$ ULN y AST  $\leq$ ULN], leve [bilirrubina  $\leq$ ULN y AST  $>$ ULN o ULN  $<$  bilirrubina total  $\leq$ 1,5xULN], moderada [1,5xULN  $<$  bilirrubina total  $\leq$ 3xULN]; y grave [bilirrubina total  $>$ 3xULN]) fue demasiado bajo en los ensayos integrados de MCD como para proporcionar una comparación significativa; por lo tanto, se utilizaron los ensayos integrados de monoterapia para el análisis primario de los AE por deterioro de función hepática.

Se observó un perfil de seguridad similar en sujetos con insuficiencia hepática basal leve (en base a los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, ver Sección 2.3.2) en el grupo de monoterapia con SYLVANT combinado y placebo, en comparación con la población general de monoterapia integrada. En el grupo de dosis objetivo, pareció haber más AE y SAE de Grado 3 o mayor en comparación con la población general; no obstante, estos datos deben interpretarse en el contexto de la baja cantidad de sujetos que hubo dentro de este subgrupo. En conclusión, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad en insuficiencia hepática leve en comparación con la población general en los ensayos de monoterapia integrada.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se han realizado ensayos formales para investigar la farmacocinética de SYLVANT en pacientes con insuficiencia renal. Los análisis de farmacocinética poblacional mostraron que, para sujetos con valores basales calculados de CrCL de 12 ml/min o más, no hubo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de SYLVANT (CCDS; Propiedades farmacocinéticas).

En los ensayos integrados de MCD, el número de sujetos en cada subgrupo de deterioro de función renal basal (es decir, Estadio 1 [normal; CrCL estimada  $\geq$ 90 ml/min], Estadio 2 [CrCL 60 a 89 ml/min], Estadio 3 [CrCL 30 a 59 ml/min], Estadio 4 [CrCL 15 a 29 ml/min], y Estadio 5 [CrCL  $<$ 15 ml/min]) fue demasiado bajo como para proporcionar una comparación significativa; por lo tanto, se utilizaron los ensayos integrados de monoterapia para la comparación primaria de AE por deterioro de función renal (SCS). En el subgrupo de función renal basal alterada, se observó un perfil de seguridad similar (AE, AE de Grado 3 o mayor, SAE, AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis, AE que condujeron a la suspensión, AE que produjeron la muerte) en sujetos con función renal basal alterada en comparación con la población general de monoterapia integrada.

**Pacientes con otra comorbilidad relevante*****Neoplasia maligna***

No hubo ningún aumento en la incidencia de neoplasias malignas en sujetos tratados con SYLVANT en comparación con los sujetos tratados con placebo. En los ensayos de MCD, se informaron neoplasias malignas de Grado 4 (linfoma de células T y síndrome mielodisplásico [MDS, *por sus siglas en inglés*]) en 2 (8%) sujetos del grupo placebo y se informaron neoplasias malignas de Grado 2 (carcinoma de piel de células escamosas y un caso de carcinoma de células basales) en 2 (2%) sujetos del grupo de SYLVANT. Los investigadores consideraron que ninguna de las neoplasias malignas estuvo relacionada con el tratamiento del estudio. Debido a que la inhibición de IL-6 suprime determinada respuesta inmune, lo que, en teoría, puede suprimir la vigilancia inmune tumoral y disminuir las defensas contra tumores iniciados, las neoplasias malignas se consideran un Riesgo importante potencial.

***Inmunocomprometidos***

Los sujetos VIH positivos y el HVH-8 se excluyeron de los ensayos clínicos. La incidencia de CD es mayor en estas poblaciones. Sin embargo, se manejan con el tratamiento apropiado del VIH. SYLVANT no se une a la IL-6 producida por el virus; por lo tanto, es improbable que se utilice en la población positiva para el VIH y el HVH-8. No se han establecido la seguridad y eficacia de SYLVANT en estas poblaciones. El uso en estas poblaciones se considera Información faltante.

**Pacientes con una gravedad de la enfermedad diferente de los criterios de inclusión en la población del ensayo clínico**

Se estudiaron dos sujetos con CD unicéntrica en los ensayos clínicos. Sin embargo, debido a que esta población generalmente no es sintomática y el tratamiento es principalmente quirúrgico con resultados exitosos, no se requeriría tratamiento con SYLVANT. No se han establecido la seguridad y eficacia en esta población.

**Pacientes de diferentes orígenes étnicos y/o raciales**

De los 82 sujetos de los ensayos clínicos con MCD de SYLVANT tratados con la dosis objetivo, 38 (46,3%) sujetos eran de raza blanca, 35 (42,7%) sujetos eran asiáticos, 5 sujetos (6,1%) eran de raza negra y 4 (4,9%) eran de otro origen racial. En base a los análisis del efecto de la raza sobre la seguridad (incidencia de AE, AE de Grado 3 o mayor, SAE, AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis, AE que condujeron a la suspensión del tratamiento y AE que condujeron a la muerte) y el análisis de farmacocinética poblacional, no se espera que haya problemas de seguridad ni ajustes de dosis debidos a diferencias raciales o étnicas. (CCDS; Propiedades farmacocinéticas); SCS, Sec5.1.3). No hay indicaciones que sugieran un problema de seguridad debido a la raza.



## 2.5. Experiencia posterior a la autorización

### 2.5.1. Medidas tomadas por las autoridades regulatorias y/o los titulares de la autorización de comercialización por razones de seguridad

No se han tomado medidas regulatorias en respuesta a asuntos de seguridad, debido a que SYLVANT aún no se comercializa en ningún país.

### 2.5.2. Exposición posterior a la autorización fuera del contexto de los estudios

No se dispone de datos sobre exposición posterior a la autorización debido a que SYLVANT no se comercializa actualmente.

### 2.5.3. Exposición en estudios epidemiológicos

No se han realizado ensayos epidemiológicos para elucidar problemas de seguridad o eficacia.

## 2.6. Requerimientos adicionales para la especificación de seguridad

### 2.6.1. Potencial de daño por sobredosis

No se han informado casos de sobredosis durante el desarrollo.

La sobredosis puede deberse a múltiples causas, que incluyen errores de dispensación o de administración, tales como la administración de SYLVANT a una dosis mayor que la recomendada o en un intervalo más corto que el intervalo de dosificación recomendado.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de SYLVANT. En caso de sobredosis, deben monitorearse los signos vitales del paciente y debe brindarse tratamiento de soporte adecuado para mantener la presión arterial (como líquidos, vasopresores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal. La sobredosis se monitorea mediante actividades de farmacovigilancia de rutina, y los casos informados se notificarán en el Informe Periódico de Seguridad (PSUR).

No se han realizado ensayos de farmacocinética humana formales para evaluar el umbral tóxico de SYLVANT. Sin embargo, no se observaron toxicidades limitantes de la dosis durante los ensayos clínicos con SYLVANT (dosis del estudio de hasta 15 mg/kg). La CCDS (Sobredosis) indica que no se alcanzó una dosis máxima tolerada en humanos con dosis de hasta 15 mg/kg cada 3 semanas.

### 2.6.2. Potencial de transmisión de agentes infecciosos

El potencial de transmisión de agentes infecciosos de SYLVANT es insignificante. Esto refleja un enfoque integrado a la seguridad microbiana y viral, que incluye pruebas de bancos celulares, compuestos intermedios de proceso, principio activo y medicamento,

exclusión de materias primas de origen animal del uso durante la fabricación, evaluación de la eliminación viral mediante el proceso de fabricación, uso de nanofiltración como unidad de operación para eliminar los contaminantes virales y microbianos potenciales, diseño y operación de las instalaciones de fabricación para excluir contaminantes y cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) durante todas las fases de fabricación del producto.

Los productos de anticuerpos monoclonales poseen un excelente récord de seguridad debido que están libres de los riesgos de transmisión de agentes infecciosos. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos a través de este producto se considera insignificante, debido al diseño del producto, el diseño y los controles del proceso de fabricación y las instalaciones, y el actual programa de pruebas, así como amplios antecedentes de uso seguro de productos de este tipo por parte de humanos. SYLVANT cumple con las directrices aceptadas internacionalmente sobre este tema, incluida la directriz Q5A de la ICH sobre "Seguridad viral". No se espera que ocurra transmisión de agentes infecciosos.

En la CCDS se brinda orientación para la correcta administración con la técnica aséptica.

### **2.6.3. Potencial de uso incorrecto con fines ilegales**

SYLVANT es una solución IV de anticuerpo monoclonal administrada según las indicaciones de un profesional de la salud. El uso incorrecto con fines ilegales es altamente improbable. No se han realizado ensayos para evaluar el potencial de dependencia de SYLVANT. Los datos disponibles sugieren que es improbable que SYLVANT cause dependencia. La clase de anticuerpos monoclonales terapéuticos no está asociada con dependencia, y la estructura química de este anticuerpo difiere de la de los fármacos activos sobre el sistema nervioso central (CNC), que sí están asociados con dependencia. Las características farmacéuticas y las características farmacocinéticas/ farmacodinámicas de SYLVANT no son propias de fármacos con un alto potencial de dependencia (por ejemplo, principios activos de acción prolongada/aparición rápida). En estudios de toxicología de dosis repetidas, no se observaron conducta anormal ni síntomas de abstinencia en los periodos de recuperación luego de finalizar la administración.

### **2.6.4. Potencial de errores de medicación**

Es posible que SYLVANT IV se administre por vía subcutánea (SC) por error. Si la solución intravenosa se inyecta accidentalmente en la piel, es improbable que esto se asocie con un mayor riesgo de eventos adversos sistémicos debido a que la vía de administración subcutánea produciría menor biodisponibilidad del fármaco que la vía intravenosa, de acuerdo con la experiencia con fármacos de anticuerpos monoclonales similares. Sin embargo, es posible que se produzcan reacciones locales por la administración SC. También es posible reconstituir SYLVANT en solución salina normal para infusión por error en lugar de la bolsa de infusión de 250 ml de dextrosa al 5%, que puede producir la disolución incompleta del anticuerpo. SYLVANT sin disolver puede presentarse como partículas; sin embargo la solución se filtra antes de la infusión y las partículas se eliminan.

No se han informado errores de medicación en el programa de ensayos clínicos.



### **2.6.5. Medidas preventivas para el/los producto(s) final(es) que se comercializará(n)**

El tratamiento con SYLVANT solución para infusión IV debe ser iniciado y supervisado por personal médico calificado. Las infusiones de SYLVANT deben ser administradas por profesionales de la salud calificados (HCP), capacitados para detectar problemas relacionados con la infusión.

El rótulo de los viales y el empaque brindan información sobre la concentración del producto y especifican que SYLVANT es para uso IV únicamente. En la CCDS (Posología y forma de administración, e Instrucciones de uso, manipulación y eliminación) se brindan instrucciones detalladas de uso y manipulación del producto y la dosis y administración correctas.

### **2.6.6. Potencial de uso no indicado en el prospecto (*off-label*)**

Existe potencial de uso no indicado en el prospecto (*off-label*) En la población de pacientes VIH positivos y HVH-8 positivos con CD; sin embargo, estas poblaciones reciben tratamiento adecuado (ver Sección 2.1.1) y es improbable que SYLVANT se utilice en la MCD relacionada con el virus, debido a que no se une a la IL-6 viral. También existe la posibilidad de que se utilice SYLVANT para tratar la CD unicéntrica; sin embargo debido a que la CD unicéntrica generalmente es asintomática, suele tratarse con éxito quirúrgicamente, y tiene un mejor pronóstico que la MCD, es improbable que se requiera tratamiento sistémico (ver Sección 2.1.1). También existe la posibilidad de que se combine SYLVANT con otros agentes para tratar la MCD.

La interleucina 6 es una de las  $\gamma$  citoquinas implicadas en el síndrome de liberación de citoquinas, y los anticuerpos anti-IL-6 se utilizaron para intentar tratar el síndrome de liberación de citoquinas en el modelo animal (Bugelski 2009). Por lo tanto, existe la posibilidad de que se utilice SYLVANT para tratar el síndrome de liberación de citoquinas.

Debido al uso de tocilizumab en la artritis reumatoide, existe la posibilidad de utilizar SYLVANT para esta enfermedad debido al mecanismo de acción similar. Sin embargo, debido al hecho de que existen muchos medicamentos aprobados para la artritis reumatoide, incluidos productos biológicos, el uso de SYLVANT en esta población se considera improbable.

### **2.6.7. Cuestiones pediátricas específicas**

#### **2.6.7.1. Problemas identificados en planes de investigación pediátricos**

No corresponde.

### **2.6.7.2. Potencial de uso pediátrico no indicado en el prospecto (*off-label*)**

SYLVANT no está indicado en la población pediátrica (CCDS, Indicaciones). El potencial de uso pediátrico no indicado en el prospecto (*off-label*) es limitado, debido a que la MCD es muy rara en niños (ver Sección 2.1.1).

## **2.7. Riesgos identificados y potenciales**

### **2.7.1. Problemas de seguridad identificados recientemente**

No corresponde. Este es el Plan Principal de Manejo de Riesgos inicial para SYLVANT.

### **2.7.2. Informes de estudios recientes con implicancias para los asuntos de seguridad**

No corresponde. Este es el Plan Principal de Manejo de Riesgos inicial para SYLVANT.

En el Anexo 3 se presenta un resumen de los ensayos clínicos en curso y finalizados.

### **2.7.3. Detalles de riesgos importantes identificados y potenciales a partir del desarrollo clínico y de la experiencia posterior a la autorización (inclusive los identificados recientemente)**

Los riesgos importantes identificados durante los ensayos clínicos de SYLVANT son:

- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias
- Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia)

Los riesgos potenciales importantes que pueden estar asociados con el uso de SYLVANT son:

- Niveles elevados de transaminasas hepáticas y bilirrubina
- Infecciones serias
- Niveles elevados de hemoglobina, incluida policitemia
- Neoplasia maligna
- Perforación gastrointestinal

Se utilizó la versión 15.1 del MedDRA para clasificar la información de eventos adversos de los ensayos clínicos que se resume en esta sección.

**Riesgo importante identificado – Trombocitopenia****Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de la trombocitopenia en ensayos clínicos**

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNT0328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica*
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	1 (3,8%)	8 (15,1%)	11 (13,4%)
Cociente de probabilidades		4,444	
Intervalo de confianza del 95%		(0,525, 37,608)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	0,20	0,26	0,20
Serio	0	0	0
Resultados			
Resultado en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	0	3 (5,7%)	4 (4,9%)
Recuperado con secuelas	1 (3,8%)	1 (1,9%)	2 (2,4%)
Recuperado	0	4 (7,5%)	5 (6,1%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE)*			
Grado 1	0	3 (5,7%)	5 (6,1%)
Grado 2	0	3 (5,7%)	4 (4,9%)
Grado 3	0	2 (3,8%)	2 (2,4%)
Grado 4	1 (3,8%)	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

\*Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

\*Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP11A.rtf] [CNT0328VZ\_RMPDDBR\_2013\_01NRE\_MCD\_BLA\mp\_risks.sas] 15MAY2013, 11:41

**Naturaleza del riesgo:**

Se observó una mayor incidencia de trombocitopenia en los sujetos con MCD tratados con SYLVANT que en los sujetos tratados con placebo. Sin embargo, la tasa de eventos por año-persona de exposición es similar (0,20 en el grupo placebo y 0,26 en el grupo de SYLVANT en el Ensayo CNT0328MCD2001). La incidencia de trombocitopenia de Grado 3 o mayor fue baja (2 sujetos en el grupo tratado con SYLVANT y 1 en el grupo placebo). Los retrasos o interrupciones de la dosis a raíz de trombocitopenia fueron infrecuentes y no hubo SAE, suspensiones del tratamiento o muertes a raíz de trombocitopenia. Un sujeto con MCD tratado con SYLVANT (que recibió una dosis baja, 5,5 mg/kg cada 2 semanas) del Ensayo C0328T03 recibió una transfusión de plaquetas para un SAE de trombocitopenia autoinmune durante la Semana 2 de administración extendida. No se observaron eventos de sangrado graves.

En el gráfico GSEULAB03 incluido en el Anexo 10 se muestran los niveles plaquetarios de sujetos tratados con la dosis objetivo de SYLVANT que tuvieron trombocitopenia de Grado 2 o mayor con el tiempo, de acuerdo con las notificaciones de laboratorio en los

ensayos de MCD. La variabilidad entre pacientes se observa en GSEULAB03 y el valor mínimo de la trombocitopenia se produjo entre el Día 11 y el Día 234 de las exposiciones a SYLVANT.

**Experiencia posterior a la comercialización:**

No corresponde.

**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

Un alteración de laboratorio frecuente de la MCD incluye trombocitopenia (Polizzoto 2012). En otro ensayo llevado a cabo por Dispenzieri et al., se encontró que 5 de cada 113 pacientes presentaban púrpura trombocitopénica inmune (ITP, *por sus siglas en inglés*). Estos pacientes se identificaron a través de bases de datos de patología y linfoma en la Clínica Mayo y la Universidad de Nebraska, y la elegibilidad estuvo supeditada al diagnóstico de CD. Es más probable que los pacientes con ITP tengan MCD que CD unicéntrica (Dispenzieri 2012).

**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar trombocitopenia, entre ellos el tratamiento mielotóxico previo, fenómenos relacionados con la inmunidad, tales como anemia aplásica y ITP, y medicación concomitante.

**Mecanismos potenciales:**

La IL-6 puede actuar como un factor de crecimiento para la médula ósea. Por lo tanto, el bloqueo de la IL-6 puede producir disminuciones en las plaquetas (Ulich 1989).

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de trombocitopenia, así como evaluaciones de laboratorio de recuentos plaquetarios, antes del tratamiento con SYLVANT (SYLVANT puede administrarse cuando se cumplan los criterios de repetición del tratamiento). La CCDS brinda orientación para el monitoreo de los parámetros hematológicos de laboratorio antes de la administración (Posología y forma de administración).

**Impacto sobre el paciente individual:**

Una persona con trombocitopenia puede experimentar hematomas fácil o excesivamente, petequia, sangrado prolongado producido por cortes, sangrado espontáneo de encías o nariz, sangre en la orina o las heces, flujos menstruales inusualmente abundante y sangrado intenso durante cirugías o tratamientos odontológicos (acompañado o no la pérdida de sangre) Los pacientes con trombocitopenia se someterán análisis de sangre de rutina y, en caso de ser necesario, podrán ser tratados con transfusiones de plaquetas. En los pacientes con MCD, puede producirse trombocitosis; por lo tanto, la reducción de los niveles plaquetarios puede beneficiar a dichos pacientes. El tratamiento con SYLVANT puede retrasarse (CCDS, Posología y forma de administración); sin embargo, esto puede causar la

reaparición de los signos y síntomas de la MCD.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

Aunque la incidencia de la trombocitopenia muy frecuente (en base al análisis de las reacciones adversas al medicamento [ADR]), el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.1.2

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11A

**Términos del MedDRA:**

Disminución de megacariocitos, Disminución del recuento plaquetario, Detención de la maduración plaquetaria, Disminución de la producción plaquetaria, Trombocitopenia, Disminución de plaquetocrito,

**Riesgo importante identificado – Neutropenia**

Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de la neutropenia en ensayos clínicos

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNTO328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	2 (7,7%)	7 (13,2%)	9 (11,0%)
Cociente de probabilidades		1,826	
Intervalo de confianza del 95%		(0,352, 9,481)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	0,26	0,42	0,23
Serio	0	0	0
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	1 (3,8%)	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Recuperado con secuelas	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Recuperado	1 (3,8%)	5 (9,4%)	7 (8,5%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE)*			
Grado 1	1 (3,8%)	2 (3,8%)	2 (2,4%)
Grado 2	0	3 (5,7%)	4 (4,9%)
Grado 3	1 (3,8%)	2 (3,8%)	3 (3,7%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

\* Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP11B.rtf [CNTO328VZ\_RMPADBR\_2013\_01\RE\_MCD\_BLA\mp\_risks.sas] 22JUL2013, 16:41

**Naturaleza del riesgo:**

La incidencia de neutropenia fue mayor en los sujetos con MCD tratados con SYLVANT que en los sujetos tratados con placebo. La incidencia de neutropenia de Grado 3 fue similar a la de placebo (4% cada uno) en el Ensayo CNTO328MCD2001, y también fue del 4% en la población de todos los ensayos clínicos de MCD; no se informaron eventos de Grado 4 o 5. No se observaron aumentos en el retraso o la interrupción de la dosis a raíz de neutropenia, y no se informaron SAE, suspensiones del tratamiento o muertes por neutropenia. No se informó neutropenia febril. La incidencia de infecciones e infestaciones de todos los grados fue mayor en los sujetos tratados con SYLVANT que en los sujetos tratados con placebo con MCD (35% en el grupo placebo vs 68% en los sujetos tratados con la dosis objetivo de SYLVANT). Sin embargo, la tasa de infecciones e infestaciones de cualquier grado fue similar al ajustarla a la duración del tratamiento (1,24 vs 1,34 eventos por años paciente en el grupo placebo y el grupo de dosis objetivo, respectivamente). La incidencia de SAE de infecciones e infestaciones, AE de Grado 3 o mayor y AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis en los sujetos tratados con SYLVANT fue similar a la de los sujetos tratados con placebo.

En el gráfico GSEULAB02 incluido en el Anexo 12 se muestran los niveles de neutrófilos de sujetos tratados con la dosis objetivo de SYLVANT que tuvieron neutropenia de Grado 2 o mayor con el tiempo, de acuerdo con los eventos adversos informados en los ensayos integrados de MCD. La variabilidad entre pacientes se observa en GSEULAB02 y el valor mínimo de la neutropenia se produjo entre el Día 64 y el Día 555 de las exposiciones a SYLVANT. Las disminuciones en el número de neutrófilo no empeoraron con el tiempo y todos los eventos de neutropenia de Grado 3 o mayor se recuperaron siguiendo los criterios de repetición del tratamiento especificados en el protocolo.

**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

Se desconocen las tasas de incidencia y prevalencia de la neutropenia en la población con MCD.

**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de neutropenia, entre ellos tratamiento mielotóxico y terapia de radiación previos, y medicaciones concomitantes.

**Mecanismos potenciales:**

La IL-6 puede actuar como un factor de crecimiento para la médula ósea. Por lo tanto, el bloqueo de la IL-6 puede producir disminuciones en los neutrófilos (Ulich 1989).

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de neutropenia, así como evaluaciones de laboratorio de recuentos de neutrófilos, antes del tratamiento con SYLVANT (SYLVANT puede administrarse cuando se cumplan los criterios de repetición del tratamiento). La CCDS brinda orientación para el monitoreo de los parámetros hematológicos de laboratorio antes de la administración de SYLVANT (Posología y forma de administración).

**Impacto sobre el paciente individual:**

Los pacientes con neutropenia son más susceptibles a las infecciones y, si no reciben atención médica y tratamiento de soporte adecuados, la afección podría volverse potencialmente mortal. Los pacientes con neutropenia se someterán análisis de sangre de rutina y, en caso de ser necesario, podrán ser tratados con factores estimulantes de colonias. También pueden administrarse antibióticos profilácticos. El tratamiento con SYLVANT puede retrasarse (CCDS, Posología y forma de administración); sin embargo, esto puede causar la reaparición de los signos y síntomas de la MCD.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

Aunque la incidencia de la trombocitopenia muy frecuente (en base al análisis de las ADR), el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.1.2

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3  
Tabla programada: RMP11B

***Término de MedDRA:***

*Ensayos clínicos:* Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos

*Vigilancia posterior a la comercialización:* Agranulocitosis, Disminución del recuento de neutrófilos en banda, Disminución del porcentaje de neutrófilos en banda, Neutropenia cíclica, Neutropenia febril, Disminución del recuento de granulocitos, Detención de la maduración de granulocitos, Granulocitopenia, Leucopenia, Neutropenia, Infección neutropénica, Sepsis neutropénica, Disminución del recuento de neutrófilos, Aplasia pura de glóbulos rojos, Disminución del recuento de glóbulos blancos, Disminución del porcentaje de neutrófilos



### Riesgo identificado importante – Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias

Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión y las reacciones de hipersensibilidad serias en ensayos clínicos

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNT0328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica*
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	0	2 (3,8%)	2 (2,4%)
Cociente de probabilidades		NE	
Intervalo de confianza del 95%		(NE)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	NE	0,03	0,02
Serio	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	0	0	0
Recuperado con secuelas	0	0	0
Recuperado	0	2 (3,8%)	2 (2,4%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE)*			
Grado 1	0	0	0
Grado 2	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Grado 3	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

\* Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

NE = no evaluable.

\* Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP11C.rtf] [CNT0328Z\_RMPDDBR\_2013\_01\RE\_MCD\_BLA\rop\_risks.sas] 31JUL2013, 15:58

#### Naturaleza del riesgo:

En general, las reacciones a la infusión en los ensayos de SYLVANT fueron de leves a moderadas, y controlables con medidas estándar (por ejemplo, disminución de la velocidad de infusión o interrupción temporal de la infusión, tratamiento sintomático, o medicación previa con corticosteroides o antihistamínicos; ver la CCDS Advertencias y precauciones). Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad serias (por ejemplo, anafilaxis) en cualquier momento durante la administración de anticuerpos monoclonales y requerir la suspensión del tratamiento adicional con SYLVANT. Un sujeto con MCD tratado con SYLVANT desarrolló una reacción anafiláctica y suspendió el tratamiento. La reacción anafiláctica es una ADR (CCDS, reacciones adversas) y la hipersensibilidad grave al principio activo o cualquiera de los excipientes (CCDS, Lista de excipientes) es una contraindicación (CCDS, Contraindicaciones). Los términos utilizados para producir la tabla anterior se enumeran más adelante.

En los programas de ensayos clínicos de monoterapia con SYLVANT, que incluyeron ensayos con MCD y sin MCD, cualquier AE para el que el investigador marcó la casilla "¿Este evento adverso es una reacción relacionada con la infusión?" se consideró una reacción relacionada con la infusión. Los términos de AE informados con mayor frecuencia identificados como reacciones a la infusión en sujetos tratados con SYLVANT ( $\geq 2$  sujetos) fueron prurito, eritema, dolor de pecho y náuseas. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias entre los sujetos sobre los que se recopiló información sobre reacciones relacionadas con la infusión, fue baja (1,9% [1/52] en el grupo placebo vs 4,9% [4/81] y 4,8% [12/249] en los grupos de monoterapia de dosis objetivo y SYLVANT combinado, respectivamente; incluido el sujeto con MCD que sufrió reacción anafiláctica). Dichas reacciones generalmente fueron de grado bajo y controlables. Los retrasos de dosis o interrupciones de dosis por reacciones no serias relacionadas con la infusión fueron infrecuentes (2% vs 4% y 2%, en los grupos de monoterapia de placebo, dosis objetivo y SYLVANT combinado, respectivamente). No se informaron muertes debidas a reacciones relacionadas con la infusión en los grupos. El riesgo de inmunogenicidad fue muy bajo (generación de anticuerpos a SYLVANT). Específicamente, sólo 1 de 411 (0,2%) sujetos evaluables, incluidos 81 sujetos con MCD, en múltiples ensayos clínicos con SYLVANT tuvieron anticuerpos detectables a SYLVANT sólo en 1 momento de medición y la respuesta fue débil y no neutralizante.

#### Antecedentes de incidencia/prevalencia:

Se desconocen las tasas de incidencia y prevalencia de reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias para la población con MCD.

#### Grupos de riesgo o factores de riesgo:

Los factores de riesgo para este asunto de seguridad incluyen haber tenido urticaria o angioedema previamente, haber tenido otras reacciones alérgicas, tener un trastorno asociado con urticaria y angioedema, como por ejemplo lupus, linfoma o enfermedad tiroidea, y tener antecedentes familiares de angioedema, angioedema o urticaria hereditarios (Clínica Mayo, Ronchas y angioedema: factores de riesgo).

#### Mecanismos potenciales:

El tratamiento con anticuerpos monoclonales puede estar asociado con el desarrollo de anticuerpos contra el agente terapéutico. Los sujetos que han desarrollado anticuerpos a las proteínas terapéuticas pueden ser más propensos a experimentar reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones generalmente pueden caracterizarse como reacciones de tipo anafilácticas/anafilactoides o reacciones mediadas por complejos inmunes/ reacciones tipo enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad de Tipo I o Tipo III según los criterios de Gell y Coombs). Los síntomas, así como los tiempos de estas reacciones, son diferentes. Las reacciones anafilácticas/anafilactoides generalmente ocurren poco después (minutos a horas) de la exposición al antígeno, mientras que las reacciones tipo enfermedad del suero son atrasadas y aparecen días luego de la exposición. Aunque estos dos tipos de reacciones se informan luego el tratamiento con anticuerpos monoclonales, generalmente no son potencialmente mortales y es infrecuente que aparezcan con la mayoría de los anticuerpos terapéuticos humanos aprobados.

**Capacidad de prevención:**

Antes de comenzar el tratamiento con SYLVANT, se recomienda realizar un examen exhaustivo de la historia clínica para identificar pacientes en riesgo, incluidos los antecedentes de reacciones relacionadas con la infusión de reacciones de hipersensibilidad serias. La CCDS (Advertencias y precauciones) contiene orientación para el tratamiento previo con fármacos tales como antihistamínicos.

**Impacto sobre el paciente individual:**

El impacto de las reacciones relacionadas con la infusión incluye: cefalea, fiebre, prurito, mialgia, náuseas, opresión en el pecho, disnea, vómitos, eritema, malestar abdominal, diaforesis, escalofríos, hipertensión, vahídos, hipotensión, palpitaciones y somnolencia. Las reacciones de hipersensibilidad serias pueden ser potencialmente mortales si no se brinda atención médica de inmediato.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias con SYLVANT es baja y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.2.3

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11C

**Término de MedDRA:**

**Ensayos clínicos:** El investigador seleccionó si un evento adverso era una reacción relacionada con la infusión.

**Vigilancia posterior a la comercialización:** Angioedema, Urticaria idiopática, Síndrome oculorespiratorio, Urticaria, Urticaria colinérgica, Urticaria crónica, Urticaria popular, Shock anafiláctico, Reacción anafilatoide, Reacción relacionada con la infusión, Hipersensibilidad Tipo I, Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas, Reacción anafiláctica. Estos términos también se utilizaron para la tabla anterior.

### Riesgo importante identificado – Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia)

#### Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de la hiperlipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) en ensayos clínicos

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNTO328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	0	7 (13,2%)	14 (17,1%)
Cociente de probabilidades		NE	
Intervalo de confianza del 95%		(NE)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	NE	0,28	0,29
Serio	0	0	0
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	0	3 (5,7%)	5 (6,1%)
Recuperado con secuelas	0	0	0
Recuperado	0	3 (5,7%)	8 (9,8%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE) <sup>*</sup>			
Grado 1	0	2 (3,8%)	7 (8,5%)
Grado 2	0	4 (7,5%)	5 (6,1%)
Grado 3	0	1 (1,9%)	2 (2,4%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

<sup>\*</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

NE = no evaluable.

<sup>a</sup> Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo). [RMP11E.rtf] [CNTO328V\_RMPDDBR\_2013\_01\RE\_MCD\_BLA\mp\_risks.sas] 15MAY2013, 11:41

#### Naturaleza del riesgo:

Se observó hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia) en algunos sujetos que recibieron SYLVANT y con otros agentes dirigidos contra el receptor de IL-6 (EPAR de RoActemra, 2009, Nishimoto 2004). Estos eventos generalmente fueron de grado bajo y no se informaron SAE, suspensión de tratamientos ni muertes debido a estos eventos en los ensayos de MCD. No se observó pancreatitis aguda en sujetos con MCD tratados con SYLVANT.

#### Antecedentes de incidencia/prevalencia:

Se desconoce la incidencia y prevalencia de hiperlipidemia en la población con MCD.

#### Grupos de riesgo o factores de riesgo:

Los factores de riesgo incluyen tabaquismo; obesidad; un índice de masa corporal de 30 o

mayor; una dieta que incluye alimentos con un alto contenido de colesterol (carne roja, productos lácteos enteros) grasas saturadas y grasas trans; falta de ejercicio; alta presión arterial; diabetes; antecedentes familiares de enfermedad cardíaca; o predisposición genética a la hiperlipidemia.

**Mecanismos potenciales:**

La IL-6 está implicada en la regulación de la síntesis y el metabolismo de lípidos; sin embargo, el mecanismo no está bien definido y puede estar relacionado con otros factores o biología coincidentes (Nishimoto 2003; Grunfeld 1996; Shen 2008).

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de hiperlipidemia, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. La CCDS (Advertencias y precauciones) hace referencia a directrices clínicas para hiperlipidemia, que incluyen recomendaciones para cambios en el estilo de vida (por ejemplo, dietas bajas en grasas).

**Impacto sobre el paciente individual:**

La hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia) se consideran factores de riesgo modificables para la enfermedad cardiovascular debido a su influencia sobre la aterosclerosis. Asimismo, algunas formas de esta enfermedad pueden predisponer a la pancreatitis aguda, aunque esto no se observó en los ensayos de MCD. Se debe monitorear a los pacientes con estos asuntos de seguridad y, en caso de ser necesario, pueden recibir tratamiento con agentes hipolipemiantes y modificaciones en el estilo de vida. El tratamiento con SYLVANT puede retrasarse (CCDS, Posología y forma de administración); sin embargo, esto puede causar la reaparición de los signos y síntomas de la MCD.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

Aunque la incidencia de la hipertrigliceridemia es muy frecuente (en base al análisis de las ADR), el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad (hipertrigliceridemia) sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.1.2

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11E

**Término de MedDRA:**

Aumento de la esterasa de colesterol en sangre, Aumento del colesterol en sangre, Niveles anormales de triglicéridos en sangre, Aumento de triglicéridos en sangre, Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia, Hipertrigliceridemia, Aumento de la relación

lipoproteína de baja densidad/ lipoproteína de alta densidad (LDL/HDL), Aumento de lípidos, Aumento de lipoproteína (a), Aumento de lipoproteínas de colesterol no de alta densidad, Aumento de la relación colesterol total/HDL, Aumento de lipoproteína de muy baja densidad

**Riesgo importante potencial – Elevación de los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina****Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina en ensayos clínicos**

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNT0328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>†</sup>
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	3 (11,5%)	5 (9,4%)	13 (15,9%)
Cociente de probabilidades		0,799	
Intervalo de confianza del 95%		(0,176, 3,634)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	0,20	0,19	0,39
Serio	0	0	0
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	2 (7,7%)	2 (3,8%)	4 (4,9%)
Recuperado con secuelas	0	0	2 (2,4%)
Recuperado	1 (3,8%)	3 (5,7%)	7 (8,5%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE) <sup>*</sup>			
Grado 1	2 (7,7%)	3 (5,7%)	5 (6,1%)
Grado 2	1 (3,8%)	2 (3,8%)	7 (8,5%)
Grado 3	0	0	1 (1,2%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

<sup>\*</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

<sup>†</sup> Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo). [RMP11F.rtf] [CNT0328VZ\_RMP/DBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLA/rmp\_risks.sas] 15MAY2013, 11:41

**Naturaleza del riesgo:**

Se informaron elevaciones de los niveles de transaminasas en ensayos clínicos de agentes dirigidos contra el receptor de IL-6 (SmPC de RoActemra, 2013; EPAR de RoActemra, 2013). En el programa de ensayos clínicos de MCD, se informó una incidencia similar de AE de todos los grados relacionados con este asunto de seguridad tanto en los sujetos tratados con SYLVANT como con placebo. No hubo eventos de Grado 4 o 5, y sólo 1 sujeto con MCD tratado con SYLVANT (dosis objetivo) experimentó un evento de Grado 3 (elevación de AST). Ningún sujeto tratado con la dosis objetivo de SYLVANT experimentó aumentos de ALT o bilirrubina de Grado 3 o mayores. No se produjeron suspensiones o muertes a raíz de eventos hepáticos. La incidencia de retrasos o interrupciones de dosis debido a este asunto de seguridad fue baja y similar entre los grupos.



**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

Se desconocen la incidencia y prevalencia de los aumentos en transaminasas hepáticas y bilirrubina en la población con MCD. En la población de los ensayos clínicos integrados de MCD en el nivel basal, el 9% (11/129) de los sujetos tratados con cualquier dosis tenían insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN), y ninguno tenía insuficiencia hepática moderada o grave. Una alteración de laboratorio frecuente de la MCD incluye hipoalbuminemia (Polizzoto 2012). En 2012, Dispenzieri et al. identificaron pacientes a través de bases de datos de patología y linfoma en la clínica Mayo y la Universidad de Nebraska (Dispenzieri 2012). La elegibilidad estuvo supeditada al diagnóstico de CD. La mediana de los niveles de albumina fueron 3,6 (3,2-4,1), 3,4 (2,5-4,1) y 3,4 (1,3-4,7), respectivamente. El cociente de riesgos de supervivencia global para la albumina sérica fue de 1,7 (IC del 95% 0,9-2,9) para todos los pacientes con MCD.

**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Los factores de riesgo incluyen: consumo de alcohol, diabetes, congestión hepática, antecedentes conocidos de enfermedad hepática, antecedentes de hepatitis viral y medicaciones concomitantes.

**Mecanismos potenciales:**

El mecanismo potencial se desconoce en la población con MCD.

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de elevaciones de los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. La prevención incluye limitar el consumo de alcohol, tomar medicamentos de venta bajo receta y de venta libre de acuerdo con las dosis recomendadas, no mezclar medicaciones y alcohol, evitar fármacos intravenosos ilícitos, vacunación contra la hepatitis (si se indica), evitar el contacto con la sangre, practicar sexo de manera segura, evitar la exposición a químicos tóxicos, adoptar una dieta baja en grasas, mantener un peso sano (prevención para la enfermedad del hígado graso).

**Impacto sobre el paciente individual:**

Los efectos potenciales pueden oscilar entre aumentos transitorios en las transaminasas hepáticas, efectos en el metabolismo de los fármacos, e insuficiencia hepática. El tratamiento con SYLVANT puede retrasarse (CCDS, Posología y forma de administración); sin embargo, esto puede causar la reaparición de los signos y síntomas de la MCD.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

La incidencia de eventos hepáticos fue baja en sujetos tratados con SYLVANT y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.



**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.2.4

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11F

**Término de MedDRA:**

Ver Anexo 10.

**Riesgo importante potencial - Infecciones serias****Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de infecciones serias en ensayos clínicos**

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNT0328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica <sup>a</sup>
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	3 (11,5%)	4 (7,5%)	6 (7,3%)
Cociente de probabilidades		0,626	
Intervalo de confianza del 95%		(0,129, 3,029)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	0,20	0,08	0,08
Serio	3 (11,5%)	4 (7,5%)	6 (7,3%)
Resultados			
Resultó en muerte	1 (3,8%)	0	0
No se recuperó (persistió)	0	0	0
Recuperado con secuelas	0	0	0
Recuperado	2 (7,7%)	4 (7,5%)	6 (7,3%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE) <sup>b</sup>			
Grado 1	0	0	0
Grado 2	0	0	1 (1,2%)
Grado 3	2 (7,7%)	4 (7,5%)	5 (6,1%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	1 (3,8%)	0	0
Faltante	0	0	0

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

<sup>b</sup> Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP11D.rtf] [CNT0328V\_RMPDDBR\_2013\_01RE\_MCD\_BLA\_rmp\_risks\_11d11k.sas] 15MAY2013, 11:42

**Naturaleza del riesgo:**

Se informaron infecciones serias, algunas de las cuales fueron mortales, en sujetos que recibieron agentes dirigidos contra la IL-6 o su receptor. Sin embargo, la incidencia de infecciones serias fue similar a la del placebo en el ensayo CNT0328MCD2001, con una menor tasa de eventos por años persona de exposición en el grupo tratado con SYLVANT en comparación con placebo. La incidencia de SAE de infecciones e infestaciones, AE de Grado 3 o mayor y AE que condujeron al retraso o la interrupción de la dosis en los sujetos tratados con SYLVANT fue similar a la de los sujetos tratados con placebo. En los ensayos de MCD, no hubo suspensiones ni muertes por infecciones en sujetos tratados con SYLVANT.

No se informaron casos de hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis o infección con el virus de Epstein-Barr en los ensayos de MCD (SCS). Se informaron incidencias similares y bajas de infecciones con el virus del herpes en los grupos tratados con SYLVANT y placebo con

monoterapia (es decir, herpes zóster, herpes simple y herpes oral).

El uso de agentes antibacterianos y antivirales no se incrementó en los sujetos tratados con SYLVANT en comparación con los sujetos tratados con placebo en los ensayos de MCD (SCS).

#### **Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

Se desconoce la incidencia y prevalencia de infecciones serias en la población con MCD negativa para el VIH y el HHV-8. Sin embargo, debido a la discrasia de células B inherente a la enfermedad, se anticipa un aumento del riesgo de infección en sujetos con MCD, y la infección es una frecuente causa de muerte (van Rhee 2010, Casper 2005). Sin embargo, las tasas de mortalidad no están bien descritas.

#### **Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Los factores de riesgo incluyen diabetes, disfunción de la médula ósea debido al tratamiento mielotóxico previo o radiación, otras comorbilidades y el uso concomitante de corticosteroides inmunosupresores u otros productos biológicos.

#### **Mecanismos potenciales:**

La IL-6 es un mediador de la inflamación y la respuesta inmune celular, que es importante en la defensa contra algunos patógenos intracelulares. Por lo tanto, el bloqueo de la IL-6 podría incrementar el riesgo de infecciones y enmascarar los signos y síntomas de la inflamación, tales como fiebre y reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés).

#### **Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de infección seria, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. La prevención incluye vacunación (tal como se indique), la prevención de infecciones menores (como lavarse las manos, cocinar bien los alimentos, evitar el contacto con personas enfermas) y el monitoreo de los signos tempranos de infección (por ejemplo, fiebre, escalofríos y sudor, todos, diarrea y nueva aparición de dolor). La CCDS (Advertencias y precauciones) brinda orientación sobre el tratamiento de las infecciones, incluidas infecciones localizadas, antes de la administración de SYLVANT. En caso de estar indicados, el monitoreo de la neutropenia (CCDS, Posología y forma de administración) y el tratamiento con factores estimulantes de colonias también pueden evitar que las infecciones menores vuelvan serias.

#### **Impacto sobre el paciente individual:**

Las infecciones serias pueden causar discapacidad grave, ser potencialmente mortales y producir hospitalización. Los pacientes se controlan con medidas adecuadas de detección, monitoreo y tratamiento de soporte (por ejemplo, tratamiento antiinfeccioso). El tratamiento con SYLVANT debe retrasarse hasta haber controlado la infección seria (CCDS, Posología y forma de administración).

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

La incidencia de infecciones serias fue baja en ensayos clínicos de MCD y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.1.1

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11D

**Término de MedDRA:**

Eventos de la clasificación por sistema y órgano (SOC, *por sus siglas en inglés*)  
Infecciones e infestaciones que se informaron como serios.

**Riesgo importante potencial – Elevación de los niveles de hemoglobina, incluyendo policitemia****Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de la neutropenia en ensayos clínicos**

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNTO328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica*
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	0	2 (3,8%)	3 (3,7%)
Cociente de probabilidades		NE	
Intervalo de confianza del 95%		(NE)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)		0,03	0,04
Serio	0	0	1 (1,2%)
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	0	0	0
Recuperado con secuelas	0	0	0
Recuperado	0	2 (3,8%)	3 (3,7%)
Desconocido	0	0	0
Faltante	0	0	0
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE)*			
Grado 1	0	2 (3,8%)	2 (2,4%)
Grado 2	0	0	0
Grado 3	0	0	1 (1,2%)
Grado 4	0	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

\* Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

\* Ensayos CNTO328MCD2001 y C0328T03/CNTO328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP11H.rtf] [CNTO328Z\_RMPADBR\_2013\_01\RE\_MCD\_BLA\mp\_risks.sas] 15MAY2013, 11:41

**Naturaleza del riesgo:**

En varios ensayos clínicos con SYLVANT como agente único, se observaron aumentos en los niveles de hemoglobina (van Rhee 2010; Schipperus 2009; Kurzrock 2013). La respuesta de la hemoglobina fue un criterio de valoración de la eficacia en el ensayo CNTO328MCD2001, debido a que las elevaciones en los niveles de hemoglobina generalmente se vieron como beneficiosas en la población con MCD. Se observaron aumentos de hemoglobina por encima del ULN en los ensayos de MCD (15% con la dosis objetivo vs 4% con placebo) y 3 sujetos tratados con SYLVANT tuvieron AE relacionados con hemoglobina (3 casos de aumento de hemoglobina y 1 de policitemia), que fueron controlables (es decir, no condujeron a la suspensión del tratamiento) (SCS); no hubo eventos trombovasculares o isquémicos asociados con estas elevaciones de los niveles de hemoglobina. En el ensayo CNTO328MCD2001, no se informaron AE trombovasculares en los grupos de tratamiento con placebo o SYLVANT durante el ensayo.

**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

La incidencia y prevalencia de la elevación de los niveles de hemoglobina, incluyendo policitemia, en la población con MCD negativa para el VIH y el HVH-8 no está bien estudiada. Sin embargo, la anemia es una comorbilidad frecuente en la CD; por lo tanto, los aumentos en la hemoglobina pueden ser un efecto deseado (Dispenzieri 2008).

**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Los factores de riesgo incluyen vivir a altitudes elevadas, fumar y tener enfermedad cardíaca/pulmonar.

**Mecanismos potenciales:**

La hepcidina es una hormona peptídica producida por el hígado reguladora del hierro, que está implicada en la anemia de la inflamación (Ganz 2003). Se informó que el aumento de la IL-6 regula hacia el alza la producción de hepcidina, que al unirse a su receptor celular, ferroportina, causa anemia (Cucuianu 2006). El bloqueo de la IL-6 con SYLVANT podría disminuir potencialmente los niveles de hepcidina, lo que podría mejorar la anemia, pero también podría producir un aumento en los niveles de hemoglobina por encima del rango normal.

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de aumento de los niveles de hemoglobina, incluyeron policitemia, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. La prevención incluye evitar actividades que priven al cuerpo de oxígeno durante periodos prolongados, tales como escalar montañas, vivir a altitudes elevadas o fumar. El tratamiento y la prevención de la enfermedad cardíaca o pulmonar subyacentes también pueden disminuir el riesgo de policitemia. La CCDS (Posología y forma de administración) brinda orientación para el monitoreo de la hemoglobina antes del tratamiento.

**Impacto sobre el paciente individual:**

Los síntomas incluyen cefalea y vértigo. En algunos casos, los individuos afectados pueden tener afecciones asociadas, incluyendo formación de coágulos de sangre, membranas mucosas rojas, tendencias hemorrágicas, poliuria, polidipsia y alteraciones neurológicas (ataxia, debilidad, convulsiones, ceguera y cambio de conducta). Las opciones de tratamiento incluyen flebotomía y aféresis. El tratamiento con SYLVANT puede retrasarse (CCDS, Posología y forma de administración); sin embargo, esto puede causar la reaparición de los signos y síntomas de la MCD.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

La incidencia de este asunto de seguridad fue baja en ensayos clínicos de MCD y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea

bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.1.3

Resumen de seguridad integrado: Mód. 5.3.5.3

Tabla programada: RMP11H

**Término de MedDRA:**

Policitemia, Aumento en la hemoglobina corpuscular media, Aumento del recuento de glóbulos rojos, Aumento de los niveles de hemoglobina

**Riesgo importante potencial - Neoplasia maligna****Frecuencia (Intervalo de confianza del 95%), seriedad, resultados y gravedad de neoplasias malignas en ensayos clínicos**

	Población de ensayos clínicos aleatorizados, bajo cegamiento CNT0328MCD2001		Todos los ensayos de enfermedad de Castleman multicéntrica*
	Placebo	Tratamiento	Tratamiento
N	26	53	82
Frecuencia	2 (7,7%)	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Cociente de probabilidades		0,231	
Intervalo de confianza del 95%		(0,020, 2,671)	
Incidencia (tasa de eventos por años-persona de exposición)	0,13	0,02	0,01
Serio	1 (3,8%)	0	0
Resultados			
Resultó en muerte	0	0	0
No se recuperó (persistió)	0	0	0
Recuperado con secuelas	2 (7,7%)	0	0
Recuperado	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Desconocido	0	0	0
Faltante			
Gravedad (Peor grado según los NCI-CTCAE)*			
Grado 1	0	0	0
Grado 2	0	1 (1,9%)	1 (1,2%)
Grado 3	0	0	0
Grado 4	2 (7,7%)	0	0
Grado 5	0	0	0
Faltante	0	0	0

\* Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer

\* Ensayos CNT0328MCD2001 y C0328T03/CNT0328MCD2002 (dosis objetivo [11 mg/kg q3w] solo).

[RMP117.rtf] [CNT0328Z\_RMPDDBR\_2013\_01VRE\_MCD\_BLA/rmp\_risks.sas] 15MAY2013, 11:41

**Naturaleza del riesgo:**

No se observaron aumentos en la susceptibilidad de neoplasias malignas con SYLVANT en ensayos clínicos. En los ensayos de MCD, se observaron neoplasias malignas de Grado 4 (linfoma de células T y MDS) en 2 sujetos en el grupo placebo y 1 neoplasia maligna de Grado 2 (carcinoma de piel de células escamosas; grupo de 11 mg/kg cada 3 semanas en el Ensayo CNT0328MCD2001) y 1 carcinoma de células basales de Grado 2; grupo de 8,3 mg/kg cada 3 semanas en el Ensayo C0328T03) en el grupo de SYLVANT.

**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

En 1 artículo, se informó que 5 de cada 60 pacientes con MCD tenían linfoma maligno: linfoma difuso de células grandes (n = 2), linfoma compuesto, linfoma linfocítico pequeño y plasmocitoma anaplásico; otros pacientes tenían enfermedad de Hodgkin anterior al diagnóstico de CD vascular hialina (Dispenzieri 2012). Se desconoce la incidencia y prevalencia de otras neoplasias malignas en la población con MCD.



**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Debido a la naturaleza de la MCD, los pacientes tienen riesgo de progresión a linfoma, y el linfoma es una causa significativa de muerte en MCD (Peterson, 1993).

**Mecanismos potenciales:**

La inhibición de la IL-6 suprime determinadas respuestas inmunes, lo que, en teoría, puede suprimir la vigilancia inmune tumoral y disminuir las defensas contra tumores iniciados. Sin embargo, los estudios de toxicidad realizados con SYLVANT en monos *Cynomolgus*, estudios de farmacología/mecánicos en roedores y las revisiones bibliográficas con inhibidores de IL-6 sugirieron que la inhibición de la IL-6 tiene una baja probabilidad de aumentar la tumorigénesis. Se conoce que la IL-6 cumple numerosas funciones en el crecimiento y la progresión del tumor (Barton 2005; Kishimoto 1989; Hirano 1994). Para muchos tipos de tumores, la IL-6 es un factor de crecimiento o supervivencia; por lo tanto, bloquear la IL-6 puede ser beneficioso.

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de neoplasia maligna, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. La prevención incluye evitar la exposición a un carcinógeno; adoptar un estilo de vida o prácticas alimenticias que modifiquen los factores causantes de cáncer o las predisposiciones genéticas; intervención médica (por ejemplo, quimioprevención); o estrategias de detección temprana que puedan dar lugar a la eliminación de lesiones precancerosas, tales como colonoscopia para pólipos colorrectales.

**Impacto sobre el paciente individual:**

El impacto de una neoplasia maligna puede variar ampliamente desde tratamiento por cáncer de piel hasta una enfermedad potencialmente mortal que requiere tratamientos tales como quimioterapia, radiación y cirugía.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

La incidencia de neoplasias malignas fue baja en ensayos clínicos de MCD y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública de esta cuestión de seguridad sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): M6d. 2.7.4/Sec. 2.1.9.2.2  
Tabla programada: RMP11J

**Término de MedDRA:**

Carcinoma de células basales, Carcinoma de células escamosas, Meningioma, Cáncer de colon metastásico, Carcinoma de células transicionales de la vejiga, Carcinoma neuroendocrino, Linfoma de células T, Síndrome mielodisplásico, Cáncer de colon

**Riesgo importante potencial - Perforaciones gastrointestinales****Naturaleza del riesgo:**

No se informaron perforaciones GI en los ensayos clínicos de MCD realizados con SYLVANT. Se informó perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos de un agente dirigido contra el receptor de IL-6 (tocilizumab) (SmPC de RoActemra 2013, EPAR de RoActemra 2009). Esto ocurrió principalmente como una complicación de la diverticulitis. En los ensayos de monoterapia con SYLVANT, se produjeron perforaciones gastrointestinales en tres sujetos que tenían otros factores de confusión (por ejemplo cáncer gastrointestinal, antecedentes de diverticulitis y tratamiento previo con bevacizumab); un sujeto con diverticulitis se volvió exponer al tratamiento sin que se produjera la reaparición de ninguna perforación GI. Estos casos se consideraron no relacionados o dudosamente relacionados con el fármaco del estudio.

**Antecedentes de incidencia/prevalencia:**

Se desconoce la incidencia y prevalencia de perforación gastrointestinal en la población con MCD.

**Grupos de riesgo o factores de riesgo:**

Los factores de riesgo incluyen apendicitis, cáncer, enfermedad de Crohn, diverticulitis, enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad de úlcera péptica y colitis ulcerosa (Perforación gastrointestinal. MedlinePlus). Los antecedentes de cirugía abdominal y lesiones cancerosas abdominales pueden ser factores de riesgo. Asimismo, el uso de determinados fármacos, tales como bevacizumab, pueden ser factores de riesgo.

**Mecanismos potenciales:**

Se desconoce el mecanismo potencial para la perforación gastrointestinal en la población con MCD tratada con SYLVANT.

**Capacidad de prevención:**

Se recomienda realizar un examen médico exhaustivo para descartar potenciales causas de perforaciones gastrointestinales, incluida una historia clínica exhaustiva para identificar pacientes en riesgo, antes del tratamiento con SYLVANT. Los pacientes que presenten síntomas que puedan estar asociados con o sugerir perforación gastrointestinal deben evaluarse inmediato (CCDS, Advertencias y precauciones).

**Impacto sobre el paciente individual:**

Las perforaciones gastrointestinales pueden producir infección y ser potencialmente mortales. Los pacientes con riesgo de desarrollar perforaciones gastrointestinales deben monitorearse.

**Impacto potencial de las cuestiones de seguridad en la salud pública:**

No hubo casos de perforaciones gastrointestinales en sujetos con MCD en ensayos clínicos

con SYIVANT y el uso de SYLVANT en la población general no será amplio para esta rara enfermedad. Por lo tanto, se espera que el potencial impacto sobre la salud pública sea bajo.

**Fuente de evidencias:**

Resumen de seguridad clínica (SCS): Mód. 2.7.4/Sec. 2.1.9.2.1

**Término de MedDRA:**

Perforación de úlcera gástrica, perforación gastrointestinal obstructiva perforación de úlcera gastrointestinal, perforación del ileon, perforación de úlcera ileal, perforación intestinal, perforación de úlcera intestinal, perforación yeyunal, perforación de úlcera yeyunal, perforación de úlcera del intestino grueso, perforación del intestino grueso, perforación de úlcera esofágica, perforación esofágica, perforación de úlcera péptica, perforación de úlcera péptica, perforación rectal obstructiva, perforación de úlcera del intestino delgado, perforación del intestino delgado, perforación tumoral, perforación de hernia umbilical, perforación de úlcera gástrica, perforación de úlcera bucofaringea, suturación de úlcera péptica perforada, úlcera perforada

## 2.7.4. Interacciones potenciales e identificadas

### 2.7.4.1. Reseña del potencial de interacciones

No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa. El uso concomitante de corticoesteroides se evaluó como una covariable en el análisis de farmacocinética poblacional. Se descubrió que el uso de corticoesteroides concomitantes no produjo diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética y, por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en base al uso concomitante de corticoesteroides. En el programa de ensayos clínicos de SYLVANT, se estudiaron los regímenes combinados con corticoesteroides. No hubo informes de interacciones medicamentosas en ningún ensayo clínico realizado con SYLVANT. Asimismo, los datos preclínicos y clínicos mostraron que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450 (SmPC de tocilizumab, 2013; Fujita 2008; Zhang 2009).

Las interacciones importantes identificadas o potenciales con otros medicamentos, alimentos y otras sustancias se describen en la Tabla 14.

**Tabla 14: Interacciones importantes potenciales e identificadas**

Sustancia que interactúa	Medicamentos que son activados o metabolizados por el citocromo P450 (CYP450).
Efecto de la interacción	En estudios preclínicos, la IL-6 disminuye la actividad del CYP450 (Jover 2002). Datos preclínicos y clínicos mostraron que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450 (la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizarán). Se realizó una búsqueda de un agrupamiento personalizado de AE de términos que reflejaran interacciones medicamentosas en las bases de datos clínicas y de seguridad para SYLVANT. En base a esta búsqueda, no hubo informes de AE o SAE por interacciones medicamentosas (SCS, Mód. 2.7.4/Sec. 5.3).
Fuente de evidencias	SmPC de RoActemra <sup>®</sup> , 2013; Fujita 2008; Zhang 2009
Posibles mecanismos	La unión de SYLVANT a IL-6 bioactiva puede dar lugar a un aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, debido a que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizarán.
Riesgo potencial para la salud	Medicamentos que son activados o metabolizados por el citocromo CYP450. La administración de SYLVANT con sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico estrecho tiene el potencial de cambiar los efectos terapéuticos y la toxicidad del fármaco debido a las alteraciones en las vías del CYP450.
Discusión	La CCDS (Interacciones) describe que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450, según estudios preclínicos. También brinda orientaciones y precauciones para el monitoreo del efecto o la concentración de fármaco y aconseja los ajustes de dosis que sean necesarios. También se

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

Aprobado, Fecha: 10 de marzo de 2014

Sustancia que interactúa	recomienda precaución al administrar SYLVANT de manera concomitante con fármacos de sustratos del CYP3A4 en los casos en que la disminución de la eficacia sería indeseable (por ejemplos, anticonceptivos orales). Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre el uso de SYLVANT con medicamentos que son activados o metabolizados por el CYP450. Por lo tanto, se considera Información faltante. Sin embargo, en base al hecho de que no hubo informes de AE o SAE por interacciones medicamentosas, el riesgo de interacción clínicamente importantes con el CYP450 se considera moderado. Medicamentos que son activados o metabolizados por el citocromo P450 (CYP450).
Efecto de la interacción	En estudios preclínicos, la IL-6 disminuye la actividad del CYP450 (Jover 2002). Datos preclínicos y clínicos mostraron que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450 (la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizarán). Se realizó una búsqueda SMQ exhaustiva de las bases de datos clínicas y de seguridad de SYLVANT. En base a esta búsqueda, no hubo informes de AE o SAE por interacciones medicamentosas (SCS, Mód. 2.7.4/Sec. 5.3). SmPC de RoActemra <sup>®</sup> , 2013; Fujita 2008; Zhang 2009
Fuente de evidencias Posibles mecanismos	La unión de SYLVANT a IL-6 bioactiva puede dar lugar a un aumento del metabolismo de sustratos del CYP450, debido a que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizarán.
Riesgo potencial para la salud	Medicamentos que son activados o metabolizados por el citocromo CYP450. La administración de SYLVANT con sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico estrecho tiene el potencial de cambiar los efectos terapéuticos y la toxicidad del fármaco debido a las alteraciones en las vías del CYP450.
Discusión	La CCDS (Interacciones) describe que los agentes biológicos que inhiben la actividad de la IL-6 tienen el potencial de afectar la actividad de las enzimas del CYP450, según estudios preclínicos. También brinda orientaciones y precauciones para el monitoreo del efecto o la concentración de fármaco y aconseja los ajustes de dosis que sean necesarios. También se recomienda precaución al administrar SYLVANT de manera concomitante con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 en los casos en que la disminución de la eficacia sería indeseable (por ejemplos, anticonceptivos orales). Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre el uso de SYLVANT con medicamentos que son activados o metabolizados por el CYP450. Por lo tanto, se considera Información faltante. Sin embargo, en base al hecho de que no hubo informes de AE o SAE por interacciones medicamentosas, el riesgo de una interacción clínicamente importante con el CYP450 se considera moderado.

### 2.7.5. Efectos de la clase farmacológica

SYLVANT es un anticuerpo monoclonal quimérico (humano-murino) IgG1κ primero en su clase que se une específicamente a la IL-6 humana. Tocilizumab (RoActemra®; también conocido como Actemra® fuera de la Unión Europea [UE]) es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6. Por lo tanto, tocilizumab interfiere con la señalización de la IL-6 mediante una diana diferente que la de SYLVANT.

Tocilizumab está indicado para pacientes adultos con artritis reumatoide (RA, *por sus siglas en inglés*) y niños ( $\geq 2$  años) con artritis idiopática juvenil poliarticular (PIJA, *por sus siglas en inglés*) activa y con artritis idiopática juvenil sistémica (sJIA) activa que tuvieron una respuesta inadecuada a uno más DMARD. Puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato. Los asuntos de seguridad con tocilizumab en estas poblaciones incluyen riesgo de infecciones serias, perforación gastrointestinal, hipersensibilidad seria, neutropenia, trombocitopenia, niveles elevados de transaminasas hepáticas, inmunogenicidad, niveles elevados de lípidos, neoplasias malignas, trastornos desmielinizantes y normalización de las enzimas del CYP450. Tocilizumab también está aprobado en Japón para el tratamiento de la MCD en base a un único ensayo clínico no aleatorizado y abierto de 28 sujetos (Nishimoto 2005). En este caso, se informaron reacciones adversas en 27 de 28 pacientes, fueron transitorias y desaparecieron espontáneamente o mediante tratamiento con medicación. No se informaron reacciones adversas graves.

Los riesgos establecidos con tocilizumab que se consideran riesgos importantes identificados o potenciales con SYLVANT incluyen:

- Trombocitopenia
- Neutropenia
- Hipersensibilidad e inmunogenicidad serias
  - Para SYLVANT, esto se trata en el asunto de seguridad 'Reacciones relacionadas con la infusión y Reacciones de hipersensibilidad serias'
- Niveles elevados de lípidos
  - Para SYLVANT, esto se trata en el asunto de seguridad 'Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/ hipercolesterolemia)'
- Niveles elevados de transaminasas hepáticas
  - Para SYLVANT, esto se trata en el asunto de seguridad 'Niveles elevados de transaminasas hepáticas y bilirrubina'
- Infecciones serias
- Neoplasia maligna
- Complicaciones de la diverticulitis (incluida perforación GI)

- o Para SYLVANT, esto se trata en el asunto de seguridad 'Perforación gastrointestinal'

Los asuntos de seguridad con tocilizumab que se no consideran riesgos importantes identificados o potenciales incluyen:

- Normalización de enzimas del CYP450
- Trastornos desmielinizantes

Los riesgos con tocilizumab que se consideran riesgos importantes identificados o potenciales con SYLVANT están caracterizados en la Sección 2.7.5.1; las frecuencias de estos riesgos observados con SYLVANT en comparación con los observados con tocilizumab en la población con MCD se presentan en la Sección 2.7.5.1.

Los efectos importantes observados con un fármaco de una clase similar que no consideran riesgos importantes identificados o potenciales se caracterizan más en la Sección 2.7.5.2.

#### **2.7.5.1. Efectos de la clase farmacológica que se consideran riesgos importantes identificados o potenciales**

Los efectos de la clase farmacológica que se consideran riesgos importantes identificados o potenciales SYLVANT están caracterizados en la Sección 2.7.3 y en la siguiente tabla.



Plan Principal de Manejo de Riesgos (cRMP)

SYLVANT (siltuximab)

Frecuencia:	
Riesgo (Término preferente del MedDRA)	En ensayos clínicos de SYLVANT <sup>a,b</sup> Con otros productos de la misma clase <sup>a,c</sup> Fuente de datos: SmPC de tocilizumab
Trombocitopenia	No es una ADR
Neutropenia	Frecuente
Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias	Frecuente: reacción de hipersensibilidad.
Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/hipercolesterolemia)	Muy frecuente: hipercolesterolemia Infrecuente: Hipertrigliceridemia; la hiperlipidemia no es una ADR.
Niveles elevados de bilirrubina y transaminasas hepáticas	Frecuente
Infección seria	Frecuente: neumonía
Neoplasia maligna	No es una ADR
Perforación gastrointestinal	No es una ADR No es una ADR; Tasa global en ensayos clínicos de tocilizumab: 0,26 eventos por cada 100 años paciente; en la población con exposición a largo plazo: 0,28 eventos por cada 100 años paciente.

ADR = reacción adversa al medicamento; MCD = enfermedad de Castleman multicéntrica; MTX = metotrexato; RA = artritis reumatoide; SmPC = Resumen de las Características del Producto.

<sup>a</sup> Todos los pacientes con MCD tratados con SYLVANT con el régimen posológico de 11 mg/kg cada 3 semanas (N=82). Ver la Sección 2.7.3 para obtener detalles adicionales sobre la frecuencia en ensayos clínicos con SYLVANT.

<sup>b</sup> Incidencia de reacciones adversas al medicamento (ADR): muy frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

<sup>c</sup> Pacientes con RA (adultos) tratados en 5 ensayos con tocilizumab 4 mg/kg con metotrexato (MTX) = 774; 8 mg/kg con MTX u otros DMARD = 1870; 8 mg/kg monoterapia = 288. La población con exposición a largo plazo a tocilizumab incluye 4009 pacientes (tanto el período de control doble ciego como la extensión abierta).



### 2.7.5.2. Efectos de la clase farmacológica que no se consideran riesgos importantes identificados o potenciales

El efecto sobre la actividad de las enzimas del CYP450 se describe en la Sección 2.7.4, y la interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de los sustratos del CYP450) se considera Información faltante.

El riesgo potencial de trastornos desmielinizantes con tocilizumab, que no se considera un riesgo importante identificado o potencial con el uso de SYLVANT, y la fundamentación para no considerar que este efecto de clase esté asociado con el uso de SYLVANT, se describe en la siguiente tabla.

Trastornos desmielinizantes	Fundamentación para no considerar que este efecto de clase esté asociado con el uso de SYLVANT
<p><b>Gravedad y naturaleza del riesgo</b></p> <p><b>Seriedad/resultados</b></p> <p><b>Frecuencia con otros miembros de la misma clase farmacológica o una similar con un IC del 95 %</b></p>	<p>No hay informes de trastornos desmielinizantes con SYLVANT.</p> <p>No corresponde.</p> <p>Se desconoce el potencial de desmielinización central con tocilizumab (SmPC de RoActemra, 2013). En pocos casos, se informaron esclerosis múltiple y polineuropatía desmielinizante antiinflamatoria crónica en estudios clínicos de tocilizumab realizados en adultos con RA. No se informaron trastornos desmielinizantes en el estudio de MCD con tocilizumab en Japón (Nishimoto, 2005).</p>
<p><b>Grupos de riesgo o factores de riesgo</b></p>	<p>Se observó IL-6 en placas activas agudas y crónicas del cerebro de seis pacientes con esclerosis múltiple (MS) (Maimone 1997).</p>
<p><b>Mecanismos potenciales</b></p>	<p>Un estudio demostró que en la MS, la IL-6 del sistema nervioso central está ubicada principalmente dentro de las células gliales residentes, que están concentradas en las zonas de desmielinización y activación inmune constantes. Aunque la IL-6 exhibe varias actividades proinflamatorias, la evidencia indirecta sugiere que la citoquina también podría cumplir una función inmunomoduladora en los trastornos desmielinizantes inflamatorios (Maimone, 1997). Por lo tanto, se desconoce la función de la IL-6 y la inhibición de la IL-6 en la modulación de los trastornos desmielinizantes.</p>
<p><b>Comentario</b></p>	<p>Debido a que se desconoce la función de la IL-6 o la inhibición de la IL-6 en los trastornos desmielinizantes y no hubo eventos adversos relacionados con trastornos desmielinizantes en ensayos clínicos de MCD con SYLVANT, este no se considera un asunto de seguridad con SYLVANT.</p>

**2.8. Resumen de los asuntos de seguridad****Resumen de los asuntos de seguridad**

Riesgos importantes identificados	<p>Trombocitopenia</p> <p>Neutropenia</p> <p>Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias</p>
Riesgos importantes potenciales	<p>Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/ hipercolesterolemia)</p> <p>Elevación de los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina</p> <p>Infecciones serias</p> <p>Niveles elevados de hemoglobina, incluida policitemia</p> <p>Neoplasia maligna</p>
Información faltante	<p>Perforación gastrointestinal</p> <p>Uso durante el embarazo y la lactancia</p> <p>Uso en pacientes de edad avanzada (<math>\geq 75</math> años)</p> <p>Uso en pacientes pediátricos</p> <p>Uso en pacientes que son VIH positivos</p> <p>Uso en pacientes que son HVH-8 positivos</p> <p>Uso con vacunas</p> <p>Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de sustratos del CYP450)</p>

### 3. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

Las medidas de farmacovigilancia planeadas en respuesta a cada asunto de seguridad se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 15: Asuntos de seguridad y reseña de las medidas de farmacovigilancia planeadas**

Asunto de seguridad Áreas que requieren confirmación o investigación adicional	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
<b>Riesgos importantes identificados:</b>		
<b>Trombocitopenia</b>		
1. Confirmar la incidencia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Neutropenia</b>		
1. Confirmar la incidencia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias</b>		
1. Confirmar la incidencia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia/ hipercolesterolemia)</b>		
1. Confirmar la incidencia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Riesgos importantes potenciales:</b>		
<b>Niveles elevados de transaminasas hepáticas y bilirrubina</b>		
1. Establecer el perfil	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Infecciones serias</b>		
1. Establecer el perfil	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Niveles elevados de hemoglobina, incluida policitemia</b>		
1. Establecer el perfil	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de rutina del riesgo
2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Neoplasia maligna</b>		
1. Establecer el perfil	Monitoreo continuo con actividades de	Evaluación de rutina del

<b>Asunto de seguridad</b> <b>Áreas que requieren confirmación o investigación adicional</b>	<b>Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas</b>	<b>Objetivos</b>
2. Evaluar factores de riesgo	farmacovigilancia de rutina, incluido el seguimiento dirigido con un cuestionario.	riesgo
<b>Perforación gastrointestinal</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Información faltante:</b>		
<b>Uso durante el embarazo y la lactancia</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes de edad avanzada (≥75 años)</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes pediátricos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo		
<b>Uso en pacientes VIH positivos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso en pacientes HIV-8 positivos</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Uso con vacunas</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo
<b>Interacción medicamentosa (aumento del metabolismo de sustratos del CYP450)</b>		
1. Establecer el perfil 2. Evaluar factores de riesgo	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de rutina del riesgo

**Tabla 16: Detalles de estudios/actividades de farmacovigilancia adicionales en curso y planeadas e hitos**

Tipo de estudio/ actividad/título	Objetivos	Asuntos de seguridad abordados	Hitos y fechas (planeadas o reales)
Ensayo CNT0328MCD2002 <sup>a</sup> Estudio abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad del tratamiento a largo plazo con SYLVANT en sujetos con enfermedad de Castleman multicéntrica	Evaluación de la seguridad a largo plazo	Sin asuntos de seguridad específicos	Informe de estudio clínico (CSR) preliminar: 17 de abril de 2013 CSR final: Luego del cierre de datos de 6 años.

<sup>a</sup> El ensayo CNT0328MCD2002 es un ensayo de extensión a largo plazo para sujetos con MCD que participaron previamente de los estudios C0328T03 y CNT0328MCD2001.

**Tabla 17: Estudios y otras actividades completadas desde la última actualización del plan de farmacovigilancia**

No corresponde.

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
<b>Áreas que requieren confirmación o más investigación</b>		
<b>Trombocitopenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmar incidencia</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Neutropenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmar incidencia</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serás</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmar incidencia</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluyendo un seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Hiperlipidemia (hipertriglicidemia/hipercolesterolemia)</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmar incidencia</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluyendo un seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluyendo un seguimiento dirigido con un cuestionario.	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Infusiones duras</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Niveles de hemoglobina elevados, incluyendo policitemia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.	Evaluación de riesgos como rutina
<b>Neoplasias malignas</b>		

2019

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluyendo un seguimiento diligente con un cuestionario.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Perforación gastrointestinal</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Uso durante el embarazo y la lactancia</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Uso en pacientes de edad avanzada (≥75 años)</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Uso en pacientes pediátricos</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Uso en pacientes VIH positivos</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Uso en pacientes HVR-B positivos</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>
<p>Interacción farmacológica (aumento del metabolismo de los sustratos de CYP450)</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establecer el perfil</li> <li>2. Evaluar factores de riesgo</li> </ol>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina.</p>	<p>Evaluación de riesgos como rutina</p>

Medidas de minimización de riesgos de rutinas

Medidas de minimización de riesgos de rutinas

Medidas de minimización de riesgos de rutinas

Problema de seguridad Riesgos identificados importantes	Medidas de minimización de riesgos de rutinas	Medidas de minimización de riesgos de rutinas
Trombocitopenia	<p>La CCDS (información fundamental del producto (Posología y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas de laboratorio antes de la administración de SYLVANT, incluyendo criterios de tratamiento (recuento de plaquetas), y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis. La trombocitopenia es una reacción adversa al fármaco (ADR) (CCDS, Reacciones Adversas).</p>	Ninguna
Neutropenia	<p>La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas de laboratorio antes de la administración de SYLVANT, incluyendo criterios de tratamiento (ANC), y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis. La neutropenia es una ADR (CCDS, Reacciones Adversas).</p>	Ninguna
Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias	<p>La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para interrumpir el tratamiento si el paciente experimenta una reacción severa relacionada con la infusión, y en (Advertencias y Precauciones) proporciona detalles adicionales sobre el tratamiento de pacientes con reacciones a la infusión, incluyendo la administración de medicamentos como los antihistamínicos y la reducción de la velocidad de infusión. También proporciona información sobre el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad serias (por ejemplo, anafilaxia). La reacción anafiláctica la erupción maculopapular y el prurito son ADR (CCDS, Reacciones Adversas). La sección Reacciones Adversas también proporciona la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión o las reacciones de hipersensibilidad en los estudios clínicos. SYLVANT está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a SYLVANT.</p>	Ninguna
Espirideno (Hipertriglicéidemia/ hipercolesterolemia)	<p>La CCDS (Posología y Administración, Parámetros de los lípidos) señala que se han observado elevaciones en los niveles de triglicéridos y colesterol en pacientes tratados con SYLVANT y que los pacientes deben ser tratados de acuerdo con la guía de prácticas clínicas vigentes. La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para el tratamiento de las toxicidades no hematológicas severas. La hipertriglicéidemia es una ADR (CCDS, Reacciones Adversas).</p>	Ninguna
Riesgos potenciales importantes: Bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas	<p>La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para el tratamiento de las toxicidades no hematológicas severas.</p>	Ninguna



<p>Infecciones serias</p>	<p>La CCDS (Farmacología y Administración) proporciona pautas para el tratamiento de las infecciones serias. La CCDS (Advertencias y Precauciones) específica que se han observado infecciones serias durante los estudios clínicos y proporciona información sobre cómo tratar las infecciones, señalando que el tratamiento con SYLVANT puede enmascarar los signos y síntomas de una infección aguda, como la fiebre.</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Niveles elevados de hemoglobina, incluyendo policitemia</p>	<p>La CCDS (Farmacología y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas de laboratorio antes de la administración de SYLVANT, incluyendo los criterios de tratamiento de la hemoglobina, y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis.</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Neoplasias malignas</p>	<p>La CCDS (Farmacología y Administración) proporciona pautas para el tratamiento de las toxicidades neoplásicas severas. La CCDS (Advertencias y Precauciones) específica que los fármacos hematológicos pueden aumentar el riesgo de neoplasia maligna. Teniendo en cuenta la limitada experiencia con SYLVANT, los datos prescrites no sugieren un aumento del riesgo de neoplasia maligna.</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Perforación gastrointestinal</p>	<p>La CCDS (Farmacología y Administración) proporciona pautas para el tratamiento de las toxicidades no hematológicas severas. La CCDS (Advertencias y Precauciones) específica que se han informado casos de perforación gastrointestinal (GI) con SYLVANT en los estudios clínicos, aunque no en los estudios sobre la MCD. La CCDS también señala que SYLVANT debe usarse con precaución en pacientes que tengan un riesgo más alto de perforación GI y que, ante la presencia de síntomas que puedan asociarse a o sugerir una perforación gastrointestinal, los pacientes deben ser evaluados de inmediato.</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Uso durante el embarazo y la lactancia</p>	<p>No existen datos sobre el uso de SYLVANT en mujeres embarazadas y se desconoce si SYLVANT se secreta a través de la leche humana (CCDS, Embarazo, Lactancia y Fertilidad). Se proporcionan pautas para ponderar los riesgos y beneficios de administrar SYLVANT a mujeres embarazadas y/o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Los estudios prescrites no mostraron efectos sobre la reproducción o la fertilidad (CCDS, Embarazo, Lactancia y Fertilidad; Información prescrite).</p>	<p>Ninguna</p>

F-2010-444669-APN-DERM#ANMAT

<p>Uso en pacientes de edad avanzada (≥75 años)</p>	<p>Durante los estudios clínicos no se observaron diferencias importantes en las propiedades farmacocinéticas o el perfil de seguridad en relación con la edad, por lo que no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (CCDS; Posología y Administración y Propiedades Farmacocinéticas). Los estudios clínicos sobre la MCD incluyeron pocos sujetos de ≥75 años (CCDS; Propiedades Farmacológicas, Estudios Clínicos).</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Uso en pacientes pediátricos</p>	<p>No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes de 17 años o menores (CCDS; Posología y Administración y Propiedades Farmacocinéticas).</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Uso en pacientes VIH positivos</p>	<p>SYLVANT no está indicado en esta población de pacientes (CCDS, Indicaciones).</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Uso en pacientes HIV-8 positivos</p>	<p>SYLVANT no está indicado en esta población de pacientes (CCDS, Indicaciones).</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Uso concurrente con vacunas</p>	<p>Las vacunas de microorganismos vivos atenuados no deben administrarse de manera concurrente con SYLVANT ni dentro de las 4 semanas anteriores a su inicio, dado que su seguridad no ha sido establecida todavía (CCDS, Advertencias y Precauciones, Vacunas). Se aconseja administrar las vacunas vivas con precaución en lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con SYLVANT (CCDS, Embarazo, Lactancia y Fertilidad).</p>	<p>Ninguna</p>
<p>Interacción farmacocinética (aumento del metabolismo de los sustratos de CYP450)</p>	<p>En los estudios preclínicos, se observó que IL-6 disminuye la actividad de la enzima CYP450; por lo tanto, la unión de IL-6 con SYLVANT puede causar un aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP450 (la actividad enzimática se normalizará) (CCDS, Interacciones). Se aconseja precaución al administrar SYLVANT junto con medicamentos que son sustratos de CYP450 y tienen un índice terapéutico estrecho. También se aconseja precaución en casos en que la disminución de la eficacia se considere un efecto no deseado (por ej, durante el uso de anticonceptivos orales).</p>	<p>Ninguna</p>

IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Tabla 18. Medidas de minimización de riesgos por problemas de seguridad

Trombocitopenia

<p>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos</p>	<p>Asesorar acerca del potencial de trombocitopenia y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.</p>
<p>Medidas de minimización de riesgos de rutina</p>	<p>Síntesis del texto (propuesto) en la CCDS:  La CCDS (Foslogia y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas laboratorío antes de la administración de SYLVANT, incluyendo criterios de tratamiento (recuento de plaquetas), y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis. La trombocitopenia es una ADR (CCDS, Reacciones Adversas).</p>
<p>Medida(s) de minimización de riesgos adicionales</p>	<p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p>
<p>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</p>	
<p>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con este problema de seguridad</p>	<p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p>
<p>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</p>	<p>Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.</p>

<p>Fechas planificadas para las evaluaciones</p>	<p>Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.</p>
<p>Resultados de la medición de la efectividad</p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p>Impacto de la minimización de riesgos</p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p>Comentario</p>	<p>La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos de trombocitopenia.</p>
<p>Neutropenia</p>	
<p>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos</p>	<p>Aconsejar acerca del potencial de neutropenia y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.</p>
<p>Medidas de minimización de riesgos de rutina</p>	<p>Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS:  La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas laboratorio antes de la administración de SYLVANT, incluyendo criterios de tratamiento (recuento absoluto de neutrófilos [ANC]), y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis. La neutropenia es una ADR (CCDS, Reacciones Adversas).</p>
<p>Medida(s) de minimización de riesgos adicionales</p>	<p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p>
<p>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</p>	
<p>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad</p>	<p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p>
<p>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</p>	<p>Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.</p>

<p>Fechas planificadas para las evaluaciones</p>	<p>Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.</p>
<p>Resultados de la medición de la efectividad</p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p>Impacto de la minimización de riesgos</p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p>Comentario</p>	<p>La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos de reacciones relacionadas con la neutropenia.</p>
<p>Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias</p>	<p></p>
<p>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos</p>	<p>Aconsejar acerca del potencial de reacciones relacionadas con la infusión y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.</p>
<p>Medidas de minimización de riesgos de ruina</p>	<p>Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS:                  La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas para interrumpir el tratamiento si el paciente experimenta una reacción severa relacionada con la infusión y (Advertencias y Precauciones) brinda detalles adicionales sobre el tratamiento de pacientes con reacciones a la infusión, incluyendo la administración de medicamentos como los antihistamínicos y la reducción de la velocidad de la infusión. También se brinda información sobre el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad serias (por ej., anafilaxia). La reacción anafiláctica, la erupción maculopapular y el prurito son ADR (CCDS, Reacciones Adversas). La CCDS (Reacciones Adversas) también proporciona datos sobre la incidencia de la reacción relacionada con la infusión o de la hipersensibilidad en los estudios clínicos. SYLVANT está contraindicado cuando existen antecedentes de hipersensibilidad severa al principio activo o a los excipientes (CCDS, Contraindicaciones). La inmunogenicidad (anticuerpos anti-fármacos) se analiza en la CCDS (Farmacocinética, Inmunogenicidad).</p>
<p>Medida(s) de minimización de riesgos adicionales</p>	<p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p>
<p>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</p>	<p></p>
<p>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad</p>	<p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p>
<p>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</p>	<p>Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.</p>

Fechas planificadas para las evaluaciones	Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos de reacciones relacionadas con la infusión.
<b>Hipertriglicidemia (hipertriglicidemia/hipercolesterolemia)</b>	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Aconsejar acerca del potencial de hipertriglicidemia/colesterol elevado/hiperlipidemia y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS: La CCDS (Advertencias y Precauciones) señala que se han observado elevaciones en los niveles de triglicéridos y colesterol en pacientes tratados con SYLVANT y que los pacientes deben ser tratados de acuerdo con la guía de prácticas clínicas vigente. La CCDS (Farmacología y Administración) proporciona pautas de tratamiento para las toxicidades no hematológicas severas. La hipertriglicidemia es una ADR (CCDS, Reacciones Adversas).
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
<b>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</b>	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.
Fechas planificadas para las evaluaciones	Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos de hiperlipidemia (hipertriglicidemia/hipercolesterolemia).



<p><b>Bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas</b></p>	<p>Aconsejar acerca del potencial de elevación de los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.</p>
<p><b>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos</b></p>	<p>Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS:</p>
<p><b>Medidas de minimización de riesgos de rutina</b></p>	<p>La CCDS (Posología y Administración) proporciona pautas de tratamiento para las toxicidades no hematológicas severas.</p>
<p><b>Medida(s) de minimización de riesgos adicionales</b></p>	<p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p>
<p><b>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</b></p>	
<p><b>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad</b></p>	<p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p>
<p><b>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</b></p>	<p>Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.</p>
<p><b>Reclasificaciones para las evaluaciones</b></p>	<p>Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.</p>
<p><b>Resultados de la medición de la efectividad</b></p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p><b>Impacto de las medidas de minimización de riesgos</b></p>	<p>A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p>
<p><b>Comentarios</b></p>	<p>La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos relacionados con la elevación de los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas.</p>
<p><b>Referencias</b></p>	
<p><b>Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos:</b></p>	<p>Aconsejar acerca del potencial de infecciones serias y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.</p>
<p><b>Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS:</b></p>	

Medidas de minimización de riesgos de rutina	La sección Psicología y Administración (CCDS) proporcionará pautas de tratamiento para las infecciones severas. La CCDS (Advertencias y Precauciones) específica que se han observado infecciones serias durante los estudios clínicos y proporciona información sobre cómo tratar las infecciones, señalando que el tratamiento con SYLVANT puede enmascarar los signos y síntomas de una inflamación aguda, como la fiebre.
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
<b>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</b>	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.
Fechas planificadas para las evaluaciones	Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos relacionados con infecciones serias.
Niveles de hemoglobina, incluyendo policitemia	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Aconsejar acerca del potencial de elevación de los niveles de hemoglobina, incluyendo policitemia, y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Sinopsis del texto (propuesto) en la CCDS: La CCDS (Psicología y Administración) proporciona pautas para realizar las pruebas de laboratorio antes de la administración de SYLVANT, incluyendo criterios de tratamiento para la hemoglobina, y considerar el retraso del tratamiento. No se recomienda la reducción de la dosis.



Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
<i>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</i>	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	Análisis de tendencias estables o decrecientes sobre la información de seguridad posterior a la comercialización.
Fechas planificadas para las evaluaciones	Análisis de tendencias mensual como parte del proceso de identificación de señales.
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos relacionados con la elevación de los niveles de hemoglobina, incluyendo la policitemia.
<i>Neoplasias malignas</i>	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Aconsejar acerca del potencial de neoplasias malignas, y proporcionar pautas para la evaluación y la gestión de este riesgo.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	La CCDS (Fisiología y Administración) proporciona pautas de tratamiento para las toxicidades no hematológicas severas. La CCDS (Advertencias y Precauciones) especifica que los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con SYLVANT, los datos presentes no sugieren un aumento del riesgo de neoplasias malignas.
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
<i>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</i>	



Resultados de la medición de la efectividad	A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos relacionados con perforación gastrointestinal.
Uso durante el embarazo y la lactancia	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Alertar acerca de la falta de datos en mujeres embarazadas y su período de lactancia.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	No existen datos sobre el uso de SYLVANT en mujeres embarazadas y se desconoce si SYLVANT se excreta a través de la leche humana (CCDS; Embarazo, Lactancia y Fertilidad). Se proporcionan pautas para ponderar los riesgos y beneficios de administrar SYLVANT a mujeres embarazadas y/o en período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante y hasta 3 meses después del tratamiento (CCDS; Embarazo, Lactancia y Fertilidad). Los estudios preclínicos no mostraron efectos sobre la reproducción o la fertilidad (CCDS; Información preclínica, Embarazo).
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, al texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
Efectividad de las medidas de minimización de riesgos	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
Fecha planificada para las evaluaciones	Monitoreo continuado de los casos de uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
Resultados de la medición de la efectividad	A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en mujeres embarazadas o en período de lactancia.
Uso en pacientes de edad avanzada (>75 años)	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Alertar acerca de la falta de datos en pacientes de edad avanzada (>75 años).
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Durante los estudios clínicos no se observaron diferencias importantes en las propiedades farmacocinéticas o el perfil de seguridad en relación con la edad, por lo que no se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (CCDS; Posología y Administración y Propiedades Farmacocinéticas). Los estudios clínicos sobre la MCD incluyeron pocos sujetos de >75 años (CCDS; Propiedades Farmacológicas; Estudios Clínicos).
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
Efectividad de las medidas de minimización de riesgos	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en pacientes de edad avanzada (>75 años).
Fechas planificadas para las evaluaciones	Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes de edad avanzada (>75 años).
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes de edad avanzada (>75 años).
Uso en pacientes pediátricos	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Alertar acerca de la falta de datos en pacientes pediátricos.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes de 17 años o menores (CCDS; Posología y Administración y Propiedades Farmacocinéticas).

<p>Medida (2) de minimización de riesgos adicionales</p> <p>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</p> <p>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad</p> <p>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</p> <p>Fecha planificada para las evaluaciones</p> <p>Resultados de la medición de la efectividad</p> <p>Impacto de la minimización de riesgos</p> <p>Comentario</p> <p>Medida (3) de minimización de riesgos adicionales</p> <p>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</p> <p>Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad</p> <p>Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas</p> <p>Fecha planificada para las evaluaciones</p> <p>Resultados de la medición de la efectividad</p> <p>Impacto de la minimización de riesgos</p> <p>Comentario</p> <p>Medida (4) de minimización de riesgos adicionales</p>	<p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p> <p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p> <p>No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en pacientes pediátricos.</p> <p>Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes pediátricos.</p> <p>A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p> <p>A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p> <p>La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes pediátricos.</p> <p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p> <p>Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.</p> <p>No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en pacientes que son VIH positivos.</p> <p>Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes VIH positivos.</p> <p>A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p> <p>A. evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.</p> <p>La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes VIH positivos.</p> <p>Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.</p>
--	---



<b>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</b>	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en pacientes que son HZH-8 positivos.
Fecha(s) planificada(s) para las evaluaciones	Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes HZH-8 positivos.
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes HZH-8 positivos.
Uso concurrente con vacunas	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Aconsejar acerca del uso después de una vacunación reciente con vacunas de microorganismos vivos atenuados.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Las vacunas de microorganismos vivos atenuados no deben administrarse de manera concurrente con SYLVANT ni dentro de las 4 semanas anteriores a su inicio dado que su seguridad no ha sido establecida (CCDS, Advertencias y Precauciones, Vacunas). Se aconseja administrar las vacunas vivas con precaución en lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con SYLVANT (CCDS, Embarazo, Lactancia y Fertilidad).
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CCDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
<b>Efectividad de las medidas de minimización de riesgos</b>	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso en pacientes después de una vacunación reciente con vacunas vivas bacterianas o vacunas vivas virales.
Fecha(s) planificada(s) para las evaluaciones	Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes después de la vacunación reciente con vacunas vivas bacterianas o vacunas vivas virales.

Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes después de una vacunación reciente con vacunas vivas bacterianas o vacunas víviras.
Interacción medicamentosos (suministro del metabolismo de los sustratos de CYP450)	
Objetivo(s) de las medidas de minimización de riesgos	Aconsejar acerca del potencial de interacciones medicamentosas con productos que son sustratos de CYP450.
Medidas de minimización de riesgos de rutina	En los estudios preclínicos, se observó que IL-6 disminuye la actividad de la enzima CYP450; por lo tanto, la unión de IL-6 con SYLVANT puede causar un aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP450 (la actividad enzimática se normalizará) (CGDS, Interacciones). Se aconseja precaución al administrar SYLVANT junto con medicamentos que son sustratos de CYP450 y tienen un índice terapéutico estrecho. También se aconseja precaución en casos en que la disminución de la eficacia se considere un efecto no deseado (por ej., durante el uso de anticonceptivos orales).
Medida(s) de minimización de riesgos adicionales	Basado en la evaluación de los riesgos, el texto de la CGDS junto con el Plan de Farmacovigilancia y las prácticas de farmacovigilancia de rutina se considerarán herramientas suficientes para gestionar el riesgo en esta población de pacientes. Por lo tanto, no se proponen actividades de minimización de riesgos adicionales.
Efectividad de las medidas de minimización de riesgos	
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos relacionadas con los problemas de seguridad	Se revisarán los informes espontáneos y los informes contenidos en la literatura médica.
Criterios para juzgar el éxito de las medidas de minimización de riesgos propuestas	No existen evidencias sobre problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos activados o metabolizados por CYP450.
Fecha(s) planificada(s) para las evaluaciones	Monitoreo continuado de los casos de uso en pacientes que han recibido medicamentos activados o metabolizados por CYP450.
Resultados de la medición de la efectividad	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Impacto de la minimización de riesgos	A evaluar durante la vigilancia posterior a la comercialización.
Comentario	La compañía seguirá monitoreando los eventos adversos en pacientes que han recibido medicamentos activados o metabolizados por CYP450.

Problema de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales)	Actividades de minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales)
Trombocitopenia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	<p><b>De rutina</b></p> <p>Prospecto (sección: fisiología/criterios de tratamiento): Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Adicionales:</b></p> <p>Ninguna</p>
Neutropenia	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina	<p><b>De rutina</b></p> <p>Prospecto (sección: fisiología/criterios de tratamiento): Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Adicionales:</b></p> <p>Ninguna</p>
Reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad serias	Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina, incluyendo el seguimiento dirigido con un cuestionario	<p><b>De rutina</b></p> <p>Prospecto (sección: fisiología/criterios de tratamiento): Se debe interrumpir la administración de SYLVANT si el paciente presenta una reacción grave relacionada con la perfusión, anafilaxis, reacción alérgica grave o síndrome de liberación de citoquinas relacionado con la perfusión de SYLVANT. Se debe considerar suspender el tratamiento si hay más de 2 retrasos en la administración de la dosis debido a toxicidades relacionadas con el tratamiento durante las primeras 48 semanas.</p> <p>Prospecto (sección: advertencias y precauciones especiales) Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad</p> <p>Durante la perfusión intravenosa de SYLVANT, las reacciones leves a moderadas a la perfusión pueden mejorar si se reduce la velocidad de perfusión o se suspende la perfusión. Una vez desaparecida la reacción, se puede considerar la reanudación de la perfusión a una velocidad menor y la administración terapéutica de antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides. La administración de SYLVANT se debe suspender en los pacientes que no toleran la perfusión después de estas intervenciones. Durante o después de la perfusión, el tratamiento con SYLVANT se debe suspender en pacientes que presenten reacciones graves de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión (por ej., anafilaxia). El manejo de las reacciones graves a la perfusión depende de los signos y síntomas que presente el paciente. Se debe disponer de personal y medicamentos adecuados para el tratamiento de una posible reacción anafiláctica (ver Reacciones adversas).</p>

Riesgos identificados importantes:

Riesgos potenciales importantes:



<p>Transaminasas hepáticas y bilirrubina elevadas</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Prospecto (sección advertencias y precauciones especiales): No hay datos concuyentes sobre la posible asociación entre el tratamiento con SYLVANT y la incidencia de acontecimientos adversos (AAs) y acontecimientos adversos graves (AAGs). Sin embargo no se puede excluir que los pacientes con insuficiencia hepática puedan tener AAs y AAGs de grado más alto en comparación con la población global. Los pacientes tratados con SYLVANT con insuficiencia hepática conocida así como los pacientes con transaminasas elevadas o bilirrubina elevada deben ser monitorizados.</p> <p><b>Adicionales</b> Ninguna</p>
<p>Infecciones serias</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p><b>De rutina</b> Prospecto (sección advertencias y precauciones especiales): Las infecciones, incluyendo las infecciones localizadas, se deben tratar antes de la administración de SYLVANT. En los estudios clínicos se han observado infecciones graves, incluyendo neumonía y sepsis (ver Reacciones adversas). En el estudio clínico se observó hipoglobulinemia en el 4 al 11.3% de los pacientes. Se observaron desconcesos en los niveles totales de IgG, IgA, o IgM por debajo de los valores normales en un intervalo del 4 al 11% de los pacientes en el ensayo con ECM (Estudio 1). En todos los estudios clínicos con SYLVANT se excluyeron a los pacientes con infecciones clínicamente significativas, incluyendo aquellos que se sabía que eran positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B. Se notificaron dos casos de reactivación de hepatitis B cuando se administró SYLVANT de forma concomitante con alta dosis de docetaxel, y bortezomib, metilán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple. SYLVANT puede enmascarar los signos y síntomas de inflamación aguda, incluyendo la supresión de la fiebre y de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR). Por consiguiente, los médicos deben hacer un seguimiento estrecho de los pacientes que reciben tratamiento para detectar infecciones graves. Sección reacciones adversas: Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos con enfermedad de Castleman (EC) fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), el prurito y el exantema maculopapular, que ocurrieron en &gt; 20% de los pacientes tratados con siltuximab. La RAM más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica.</p> <p><b>Adicionales</b> Ninguna</p>
<p>Niveles elevados de hemoglobina, incluyendo policitemia</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Prospecto (sección posología/criterios de tratamiento): Se debe realizar un análisis hematológico antes de administrar cada dosis de SYLVANT durante los primeros 12 meses y, en lo sucesivo, cada tercer ciclo de administración. Antes de administrar la perfusión, el médico debe considerar la opción de retrasar el tratamiento, si no se cumplen los criterios terapéuticos definidos en la Tabla 3. No se recomienda reducir la dosis.</p> <p><b>Adicionales</b> Ninguna</p>
<p>Neoplasias malignas</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p><b>De rutina</b> Prospecto (sección advertencias y precauciones especiales): Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasia maligna. En base a la limitada experiencia con siltuximab, los datos actuales no sugieren ningún aumento del riesgo de neoplasia maligna.</p>

<p>Adicionales Ninguna</p> <p>De rutina</p> <p>Prospecto (sección advertencias y precauciones especiales) Se ha notificado perforación gastrointestinal (GI) en ensayos clínicos con siliximab aunque no en los ensayos con BCM. Se debe utilizar con precaución en pacientes con un riesgo elevado de perforación GI. Se debe evaluar rápidamente a los pacientes que presentan síntomas que pueden estar asociados o que sugieran perforación GI.</p> <p>Adicionales Ninguna</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Perforación gastrointestinal</p>
<p>De rutina</p> <p>Prospecto (sección Fertilidad, embarazo y lactancia) No hay datos relativos al uso de siliximab en mujeres embarazadas. Los estudios con siliximab en animales no han mostrado efectos adversos durante el embarazo ni en el desarrollo embrionario (ver datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda la administración de siliximab durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.</p> <p>Siliximab sólo se debe administrar a una mujer embarazada cuando el beneficio sea claramente mayor que el riesgo.</p> <p>Al igual que otros anticuerpos de inmunoglobulina G, siliximab atraviesa la placenta como se ha observado en estudios realizados con monos. Por consiguiente, se recomienda precaución al administrar vacunas de microorganismos vivos a niños nacidos de madres tratadas con siliximab, ya que pueden estar expuestos a un riesgo elevado de infección [ver Advertencias y precauciones especiales de empleo].</p> <p>Adicionales Ninguna</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p> <p>Uso durante el embarazo y la lactancia.</p>	<p>Uso en pacientes de edad avanzada (&gt;75 años)</p>
<p>Prospecto (sección poblaciones especiales) : Población de edad avanzada</p> <p>Se analizó la farmacocinética de siliximab en los pacientes de edad avanzada para evaluar los efectos de las características demográficas. Los resultados no revelaron diferencias significativas en la farmacocinética de siliximab en los pacientes mayores de 65 años comparado con los pacientes de 65 años o más jóvenes.</p> <p>Adicionales Ninguna</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Uso en pacientes pediátricos</p>
<p>De rutina</p> <p>Prospecto (sección poblaciones especiales) : No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de siliximab en pacientes pediátricos. Sección postología: No se ha establecido la seguridad y eficacia de siliximab en niños de 17 años y menores. No se dispone de datos.</p> <p>Adicionales</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Uso en pacientes pediátricos</p>

000804

<p>Uso en pacientes VIH positivos</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Ninguna</p> <p><u>Rutina</u></p> <p>SYLVANT no está indicado para esta población de pacientes. Sección indicaciones terapéuticas: SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (BCM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano 8 (HHV 8).</p> <p><u>Adicionales</u></p> <p>Ninguna</p>
<p>Uso en pacientes HHV-8 positivos</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p><u>Rutina</u></p> <p>SYLVANT no está indicado para esta población de pacientes. Sección indicaciones terapéuticas: SYLVANT está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica (BCM) en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano 8 (HHV 8).</p> <p><u>Adicionales</u></p> <p>Ninguna</p>
<p>Uso concurrente con vacunas</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p><u>De rutina</u></p> <p>Prospecto (sección advertencias y precauciones especiales): No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados de forma concomitante con SYLVANT ni en las 4 semanas anteriores al inicio del tratamiento, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. Sección Fertilidad, embarazo y lactancia: Al igual que otros anticuerpos de inmunoglobulina G, siltuximab atraviesa la placenta como se ha observado en estudios realizados con monos. Por consiguiente, se recomienda precaución al administrar vacunas de microorganismos vivos a niños nacidos de madres tratadas con siltuximab, ya que pueden estar expuestos a un riesgo elevado de infección (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).</p> <p><u>Adicionales</u></p> <p>Ninguna</p> <p><u>De rutina</u></p>

<p>prospecto (Sección Interacciones Medicamentosas): En estudios no clínicos se ha demostrado que la interacción 6 (IL-6) reduce la actividad del citocromo P450 (CYP450). La unión de IL-6 a situximab puede conllevar un aumento de metabolismo de los sustratos del CYP450, ya que la actividad de las enzimas del CYP450 se normalizará. Por consiguiente, la administración de situximab con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho puede potencialmente agravar los efectos terapéuticos y la toxicidad de estos medicamentos debido a alteraciones de las vías del CYP450. Antes de iniciar o suspender la administración de situximab en pacientes tratados con medicamentos concomitantes que sean sustratos del CYP450 y que tengan un índice terapéutico estrecho, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina). La dosis de los medicamentos concomitantes se debe ajustar si es necesario. El efecto de situximab sobre la actividad de las enzimas del CYP450 puede persistir varias semanas tras la interrupción del tratamiento. Los médicos también deben tener precaución cuando prescriban situximab junto con medicamentos que son sustratos del CYP2A4 en los que no sería conveniente una disminución de la eficacia (p. ej., anticonceptivos orales).</p>	<p>Adicionales Ninguna</p> <p>De rutina</p> <p>prospecto (sección poblaciones especiales): No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de situximab. En los pacientes con valores basales de aclaramiento de creatinina de 12 ml/min o superiores, no se observaron efectos importantes en la farmacocinética de situximab. En el conjunto de datos se incluyó a cuatro pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 12 a 30 ml/min).</p> <p>Adicionales Ninguna</p> <p>De rutina</p> <p>Prospecto Parámetros lipídicos (sección precauciones y advertencias): Se han observado niveles elevados de triglicéridos y colesterol (parámetros lipídicos) en pacientes tratados con SYLVANT (ver Reacciones adversas). Se debe tratar a los pacientes conforme a las guías clínicas actuales sobre el tratamiento de la hiperlipidemia.</p> <p>Adicionales Ninguna</p> <p>De rutina</p>
<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Otras informaciones</p> <p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>
<p>Interacción medicamentosa (aumento en el metabolismo de los sustratos de CYP450)</p>	<p>Insuficiencia Renal</p> <p>Hiperlipidemia (hipertriglicéidemia)</p>

IF-2016-64446692-APN-DERM#ANMAT

<p>Immunogenicidad</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Prospecto (sección propiedades farmacocinéticas): Como ocurre con todas las proteínas administradas con fines terapéuticos, cabe la posibilidad de que se generen anticuerpos contra el medicamento (immunogenicidad). Se ha evaluado la immunogenicidad de situximab mediante técnicas de inmunoensayo (ECLIA) basadas en electroquimioluminiscencia (ECL) e inmunoensayo enzimático (EIA). En estudios clínicos que incluyen estudios en monoterapia y en combinación, se dispuso de muestras de un total de 411 pacientes para la prueba de anticuerpo anti-situximab con 168 pacientes analizados con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Uno de los 168 pacientes (0.6%) analizados dio positivo para anticuerpos anti-situximab en un único momento puntual con el ensayo ECLIA de tolerancia alta al medicamento. Ningún otro paciente analizado dio positivo para los anticuerpos anti-situximab lo que conlleva una tasa de incidencia del 0.2% de los 411 pacientes evaluables. El subsecuente análisis de la immunogenicidad de la única muestra positiva reveló un bajo título de anticuerpos anti-situximab (1:20), sin capacidad neutralizante. No se pudo comprobar un perfil de toxicidad alterado en el paciente que había desarrollado anticuerpos contra situximab.</p> <p>Adicionales</p> <p>Ninguna</p>
<p>Eventos vasculares/cardiovasculares/hipertensión</p>	<p>Monitoreo continuo con actividades de farmacovigilancia de rutina</p>	<p>De rutina</p> <p>Prospecto (sección reacciones adversas): eventos vasculares y trastornos del metabolismo y nutrición</p> <p>Adicionales</p> <p>Ninguna</p>



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-64446692-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Julio de 2019

**Referencia:** 4254-16-7 PGR - CONSENTIMIENTO INFORMADO Y PMES

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 124 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.16 17:25:28 -03'00'

Claudia Saidman  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.16 17:25:33 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL  
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES  
CERTIFICADO Nº **59028**

Expediente Nº: 1-0047-0000-004254-16-7

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SYLVANT

Nombre/s genérico/s: SILTUXIMAB

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: CILAG A.G. HOCHSTRASSE 201, 8200 SCHAFFHAUSEN, SUIZA. (ELABORADOR y ACONDICIONADOR); JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA SA, RUTA 8 KM 63.5, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

País de Origen: SUIZA

País de procedencia: SUIZA

País de consumo: SUIZA

**Sedes y Delegaciones**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

Nombre comercial: SYLVANT

Código ATC: L04AC11

Indicación/es autorizada/s: MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (ECM) EN PACIENTES ADULTOS QUE SON NEGATIVOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL HERPES VIRUS HUMANO-8 (HVH-8).

Concentración: 100 MG

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: SILTUXIMAB 100 MG.

Excipientes: SACAROSA 169MG; L-HISTIDINA 3,7MG; POLISORBATO 80 0,8MG.

Origen del producto: BIOLÓGICO - BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMÉRICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE.

Presentación: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 MG.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 MG.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR. CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN.

Nombre comercial: SYLVANT

Código ATC: L04AC11

Indicación/es autorizada/s: MEDICAMENTO DESTINADO A SER UTILIZADO ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES EXPERIMENTADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (ECM) EN PACIENTES ADULTOS QUE SON NEGATIVOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL HERPES VIRUS HUMANO-8 (HVH-8).

Concentración: 400 MG

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: SILTUXIMAB 400 MG.

Excipientes: SACAROSA 677 MG; L-HISTIDINA 14,9 MG; POLISORBATO 80 3,2 MG.

Origen del producto: BIOLÓGICO – BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: PERFUSIÓN INTRAVENOSA.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMÉRICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE.

Presentación: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 MG.

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 MG.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA (ENTRE 2°C Y 8°C). NO CONGELAR CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICENTRICA (ECM) EN PACIENTES ADULTOS QUE SON NEGATIVOS PARA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y EL HERPES VIRUS HUMANO-8 (HVH-8).

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.


Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. el presente Certificado con vigencia de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

EXPEDIENTE: 1-0047-004254-16-7

DISPOSICIÓN:

**6459**

08 AGO 2019

  
**Dr. CARLOS GHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - Republica Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fe**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fe,  
Prov. de Santa Fe