

**Sylvant<sup>®</sup>**  
**(siltuximabe)**

Recordati Rare Diseases Comércio de  
Medicamentos Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável  
100mg  
400mg

Bula Profissional de Saúde

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Sylvant<sup>®</sup>**

siltuximabe

pó liofilizado para solução injetável siltuximabe

## APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 100 mg ou 400 mg de siltuximabe.

## USO INTRAVENOSO

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 100 mg de siltuximabe para ser reconstituído com 5,2 mL de água para injetáveis.

Cada frasco-ampola contém 400 mg de siltuximabe para ser reconstituído com 20,0 mL de água para injetáveis.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Sylvant<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento de pacientes com Doença de Castleman Multicêntrica (DCM) que são negativos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e negativos para o herpesvírus-8 humano (HHV-8).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudo 1

Foi conduzido um estudo de fase 2, multinacional, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança de **Sylvant<sup>®</sup>** (11 mg/kg a cada 3 semanas) em comparação ao placebo em combinação com o melhor tratamento de suporte (BSC) em pacientes com DCM. O tratamento foi continuado até a falha do mesmo [definido como a progressão da doença com base em aumento de sintomas, progressão radiológica ou deterioração no desempenho funcional (“performance status”)] ou toxicidade inaceitável. Um total de 79 pacientes com DCM sintomática foi randomizado e tratado. A idade mediana foi de 47 anos (entre 20 a 74) no grupo **Sylvant<sup>®</sup>** e de 48 anos (entre 27 a 78) no grupo placebo. Foram admitidos mais pacientes do sexo masculino no grupo placebo (85% no grupo placebo versus 56% no grupo **Sylvant<sup>®</sup>**). A pontuação do status de desempenho na escala do ECOG (0/1/2) no período basal foi de 42%/45%/13% no grupo **Sylvant<sup>®</sup>** e 39%/62%/0% no grupo placebo, respectivamente. No período basal, 55% dos pacientes no grupo **Sylvant<sup>®</sup>** e 65% dos pacientes no grupo placebo haviam recebido terapias

sistêmicas anteriores para DCM e 30% dos pacientes no grupo **Sylvant**<sup>®</sup> e 31% no grupo placebo estavam utilizando corticosteroides. O subtipo histológico foi similar em ambos os grupos de tratamento, com 33% do subtipo hialino-vascular, 23% do subtipo plasmacítico e 44% do subtipo misto. Os parâmetros laboratoriais basais relacionados à doença estão resumidos na Tabela a seguir. A proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) demonstraram ampla variabilidade entre ambos os grupos de tratamento.

**Parâmetros laboratoriais dos valores basais relacionados à doença**

	<b>Sylvant<sup>®</sup> + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
Pacientes na população de intenção de tratamento	53	26
Média (DP) de hemoglobina (g/L)	115,8 (24,70)	130,0 (25,70)
Média (DP) de plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	323,2 (156,58)	302,6 (123,54)
Média (DP) de albumina (g/dL)	3,5 (0,76)	3,6 (0,46)
Média (DP) de VHS (mm/h)	68,3 (48,66)	34,6 (35,06)
Média (DP) de PCR (mg/L)	43,2 (53,63)	24,8 (34,53)
Média (DP) de fibrinogênio (µmol/L)	16,9 (7,52)	15,3 (7,48)

DP: desvio padrão

BSC: melhor tratamento de suporte

O desfecho primário do estudo foi resposta tumoral e sintomática duradoura, definida como a resposta tumoral avaliada por revisão independente e resolução completa ou estabilização de sintomas de DCM coletados prospectivamente, por no mínimo 18 semanas sem falha do tratamento.

O Estudo 1 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na taxa de resposta tumoral e sintomática duradoura, revisada independentemente, no grupo **Sylvant**<sup>®</sup> em comparação ao grupo placebo (34% versus 0%, respectivamente; IC de 95%: 11,1, 54,8; p = 0,0012). As análises de sensibilidade ampararam adicionalmente a análise do desfecho primário, demonstrando uma taxa de resposta tumoral e sintomática duradoura avaliada pelo investigador significativamente mais alta de 45% nos pacientes tratados com **Sylvant**<sup>®</sup> em comparação a 0% nos pacientes tratados com placebo (p < 0,0001). A taxa de resposta tumoral global foi avaliada com base nos critérios modificados de Cheson tanto na revisão independente como na avaliação do investigador.

Os principais resultados de eficácia do Estudo 1 estão resumidos na Tabela a seguir.

### Desfechos de eficácia do Estudo 1

Desfechos de eficácia	Sylvant® + BSC <sup>a</sup>	Placebo + BSC	Valor p <sup>b</sup>
<b>Desfechos de eficácia primário</b>			
Resposta tumoral e sintomática duradoura (revisão independente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
<b>Desfechos de eficácia secundários</b>			
Melhor resposta tumoral (revisão independente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Melhor resposta tumoral (avaliação do investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tempo até a falha do tratamento	Não atingido	134 dias	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina >15 g/L na Semana 13/ resposta de hemoglobina - população avaliável	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duração da resposta tumoral e sintomática (dias) - revisão independente; mediana (mín, máx)	340 (55, 676) <sup>c</sup>	N/A <sup>d</sup>	
Resposta sintomática completa duradoura <sup>e</sup>	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duração da resposta sintomática completa duradoura (dias), mediana (mín, máx)	472 (169, 762) <sup>f</sup>	N/A <sup>e</sup>	

<sup>a</sup> Melhor cuidado de suporte

<sup>b</sup> Ajustado para o uso de corticosteroide na randomização

<sup>c</sup> Na ocasião da análise primária, os dados de 19 de 20 pacientes com resposta tumoral e sintomática foram censurados em virtude de resposta em andamento

<sup>d</sup> N/A = “Não aplicável”, não houve respondentes no grupo placebo; portanto, a duração não é aplicável

<sup>e</sup> A resposta sintomática completa é definida como uma redução de 100% na pontuação de sintomas em geral de DCM na linha de base mantida por no mínimo 18 semanas antes do insucesso do tratamento

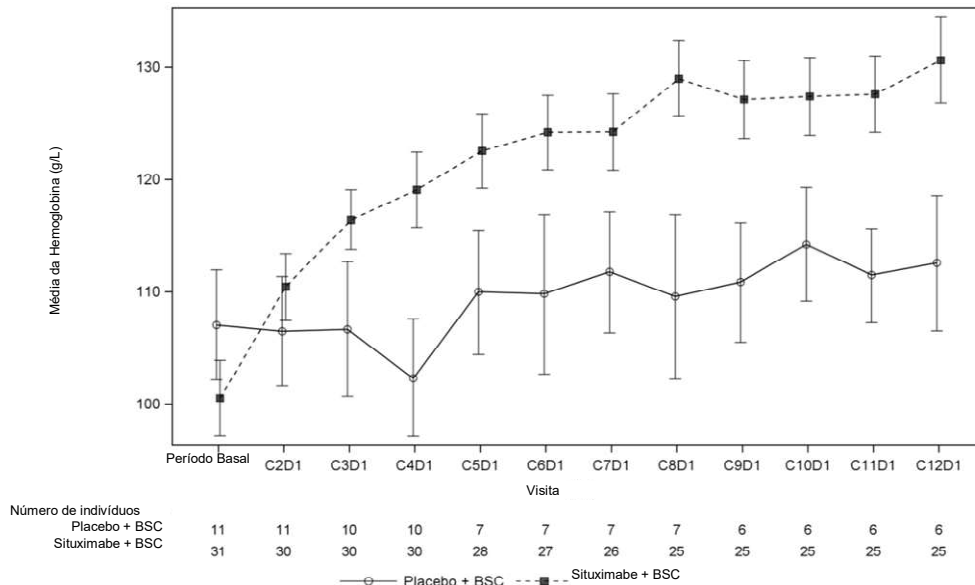
<sup>f</sup> Os dados de 11 de 13 respondentes sintomáticos completos duradouros foram censurados em virtude de resposta em andamento

BSC: Melhor tratamento de suporte

Os sinais e sintomas relacionados à DCM foram coletados prospectivamente. Uma pontuação total de todos os sintomas (denominada a Pontuação de Sintomas em Geral Relacionados à DCM) é a soma dos graus de gravidade (grau de NCI-CTCAE) dos sinais e sintomas relacionados à DCM [relacionados à DCM em geral (fadiga, mal estar, hiperidrose, sudorese noturna, febre, perda de peso, anorexia, dor tumoral, dispneia e prurido), fenômenos auto-imunes, retenção de líquidos, neuropatia e distúrbios cutâneos] e foi calculada. A alteração percentual a partir do valor basal nos sinais e sintomas relacionados à DCM e na pontuação de sintomas em geral relacionados à DCM a cada ciclo foi calculada. A resposta de sintomas completa foi definida como uma redução de 100% a partir do valor basal na pontuação de sintomas em geral relacionados à DCM mantida por no mínimo 18 semanas antes do insucesso do tratamento.

A resposta de hemoglobina foi definida como uma alteração a partir do valor basal de  $\geq 15$  g/L na Semana 13. A média da hemoglobina por ciclo durante o período de tratamento em caráter cego é apresentada na Figura a seguir.

**Média da hemoglobina por ciclo durante o período de tratamento em caráter cego**



BSC: Melhor tratamento de suporte

A taxa de sobrevida de um ano foi de 100% no grupo **Sylvant**<sup>®</sup> e de 92% no grupo placebo.

**Análises de subgrupo:**

As análises para ambos os desfechos primário e secundários em diversos subgrupos, incluindo idade (< 65 anos e ≥ 65 anos); etnia (branca e não branca); região (América do Norte, EMEA, e Pacífico Asiático); uso de corticosteroide basal (sim e não); terapia anterior (sim e não); e histologia da DCM (histologia plasmacítica e mista), demonstraram consistentemente que o efeito do tratamento favoreceu o grupo **Sylvant**<sup>®</sup>, exceto para o subgrupo hialino-vascular. Foi demonstrado um efeito do tratamento consistente favorecendo os pacientes tratados com **Sylvant**<sup>®</sup> entre todos os desfechos secundários importantes - no subgrupo hialino-vascular. Resultados de eficácia selecionados do Estudo 1 no subgrupo hialino-vascular estão resumidos na tabela abaixo:

Tabela: Desfechos de eficácia selecionados para o subgrupo vascular hialino do Estudo 1

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

<sup>a</sup> 95% de intervalo de confiança para a diferença nas proporções

<sup>b</sup> N/A = Não aplicável, não houve respondentes portanto IC de 95% não é aplicável.

<sup>c</sup> 95% de intervalo de confiança para razão de risco

<sup>d</sup> A resposta sintomática completa é definida como uma redução de 100% na pontuação de sintomas em geral de DCM na linha de base mantida por no mínimo 18 semanas antes do insucesso do tratamento

BSC: Melhor tratamento de suporte

## Estudo 2

Além do Estudo 1, estão disponíveis dados de eficácia em pacientes com DC a partir de um estudo de fase 1 de grupo único (Estudo 2). Neste estudo, 37 pacientes com DC que foram tratados com Sylvant®, 35 dos quais apresentavam DCM. No total, 16 pacientes com DCM foram tratados com 11 mg/kg a cada 3 semanas. Os dados demográficos dos pacientes e as características da doença para os pacientes tratados com 11 mg/kg a cada 3 semanas foram similares àqueles no Estudo 1. A idade mediana foi de 51 anos (21 a 76) e 50% eram do sexo masculino. A pontuação do status de desempenho na escala do ECOG (0/1/2) no período basal foi 6%/69%/25%, respectivamente. Sessenta e nove por cento dos pacientes haviam recebido terapias sistêmicas anteriores para DCM. O subtipo histológico foi 44% do subtipo hialino vascular, 50% do subtipo plasmacítico e 6% do subtipo misto. A média (DP) do nível de hemoglobina foi de 125 (23) g/L.

O benefício clínico observado no Estudo 1 foi suportado pelo Estudo 2. A duração mediana do tratamento com Sylvant® foi de 1278 dias e o número médio de administrações de Sylvant® foi 51 em pacientes tratados com Sylvant®. Nos 16 pacientes com DCM tratados com 11 mg/kg a cada 3 semanas, a taxa de resposta tumoral global por revisão independente foi de 43,8%, com 6,3% de resposta completa. Todas as respostas tumorais duraram por mais de 18 semanas. Para os pacientes com hemoglobina abaixo do limite inferior da normalidade na visita basal, a taxa de resposta de hemoglobina na Semana 13 foi de 50%. A taxa de sobrevivência de 1 ano de pacientes tratados com Sylvant® foi de 100%.

### Estudo 3

Um estudo aberto, multicêntrico e não randomizado de Fase 2 avaliou a segurança e a eficácia do tratamento prolongado com siltuximabe em 60 pacientes com DCM que estavam previamente matriculados no Estudo 1 (41 pacientes) ou no Estudo 2 (19 pacientes). A duração média do tratamento com siltuximabe foi de 5,52 anos (intervalo: 0,8 a 10,8 anos); mais de 50% dos pacientes receberam tratamento com siltuximabe por  $\geq 5$  anos. Após uma média de 6 anos de seguimento, nenhum dos 60 pacientes morreu e a manutenção do controle da doença foi demonstrada em 58 dos 60 pacientes.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades Farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação

O siltuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de humano-camundongo que forma complexos estáveis de alta afinidade com formas bioativas solúveis de interleucina-6 (IL-6) humana.

O siltuximabe previne a ligação da IL-6 humana a ambos receptores de IL-6 (IL-6R) solúveis e ligados à membrana, inibindo, assim, a formação do complexo de sinalização hexamérico com gp130 sobre a superfície celular. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica produzida por uma diversidade de tipos celulares, incluindo células T e B, linfócitos, monócitos e fibroblastos, bem como células malignas. Foi demonstrado que a IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos normais, tais como indução de secreção de imunoglobulinas, iniciação da síntese proteica de fase aguda hepática, e estimulação da proliferação e diferenciação de células precursoras hematopoiéticas. A produção excessiva de IL-6 em doenças inflamatórias crônicas e malignidades foi ligada à anemia e caquexia e foi formulada a hipótese de que desempenha um papel central no direcionamento da proliferação de células plasmáticas e manifestações sistêmicas em pacientes com DC.

#### Efeitos farmacodinâmicos

*In vitro*, o siltuximabe inibiu de modo dose-dependente o crescimento de uma linhagem celular de plasmocitoma murino dependente de IL-6 em resposta à IL-6 humana. Em culturas de células de hepatoma humano, a IL-6 estimulou a produção da proteína de fase aguda amiloide A sérica, que foi inibida de modo dose-dependente por siltuximabe. De modo similar, em culturas de células de linfoma B de Burkitt humano, a produção da proteína imunoglobulina M (IgM) em resposta à IL-6 foi inibida de modo dose-dependente por siltuximabe.

#### Biomarcadores

Está bem estabelecido que a IL-6 estimula a expressão de fase aguda da proteína C reativa (PCR). O mecanismo de ação de siltuximabe é a neutralização da bioatividade da IL-6, que pode ser medida indiretamente pela supressão da PCR. O tratamento com **Sylvant**<sup>®</sup> na DCM resulta em diminuições rápidas e prolongadas nas concentrações séricas de PCR. A medição das concentrações de IL-6 no soro ou no plasma durante o tratamento não deverá ser utilizada como um marcador farmacodinâmico, tendo em vista

que os complexos anticorpo-IL-6 neutralizados por siltuximabe interferem com os métodos imunológicos de quantificação de IL-6.

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Após a primeira administração de siltuximabe (doses variando de 0,9 a 15 mg/kg), a área sob a curva de concentração-tempo (ASC) e a concentração sérica máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) aumentaram de modo proporcional à dose e a depuração (*clearance* - CL) foi independente da dose. Após a administração de dose única no regime de dose recomendado (11 mg/kg administrados uma vez a cada 3 semanas), a depuração foi de  $3,54 \pm 0,44$  mL/kg/dia e a meia-vida foi de  $16,3 \pm 4,2$  dias. Após a administração de doses repetidas na dose recomendada, foi observado que a depuração de siltuximabe não variou com o tempo, e o acúmulo sistêmico foi moderado (índice de acúmulo de 1,7). Consistente com a meia-vida após a primeira dose, as concentrações séricas atingiram os níveis de estado estacionário na sexta infusão a cada 3 semanas, com média ( $\pm$  DP) das concentrações máxima e mínima de  $332 \pm 139$  e  $84 \pm 66$  mcg/mL, respectivamente.

### **Imunogenicidade**

Assim como todas as proteínas terapêuticas, existe potencial de geração de anticorpos anti-medicação (imunogenicidade). A imunogenicidade de siltuximabe foi avaliada com o uso de métodos de imunoenensaio enzimático de ligação a antígeno (EIA) e imunoenensaio com base em eletroquimioluminescência (ELC) (ECLIA).

Em estudos clínicos, incluindo estudos de agente único e combinação, 4 de 432 (0,9%) pacientes avaliáveis apresentou teste positivo para anticorpos anti-siltuximabe. Análises de imunogenicidade foram realizadas para todas as amostras positivas dos 4 pacientes com anticorpos anti-siltuximabe detectáveis. Nenhum desses pacientes apresentou anticorpos neutralizantes. Não foi identificada evidência de segurança ou eficácia alterado nos pacientes que desenvolveu anticorpos contra siltuximabe.

### **Populações especiais**

Análises de farmacocinética (FC) em populações de estudos foram realizadas com o uso de dados de 378 pacientes com uma diversidade de condições, que receberam o agente único siltuximabe nas doses que variaram de 0,9 a 15 mg/kg. Os efeitos de diversas covariáveis sobre a farmacocinética de siltuximabe foram avaliados nas análises.

A depuração (*clearance*) de siltuximabe aumentou com o aumento do peso corporal; entretanto, nenhum ajuste da dose é necessário para o peso corporal, tendo em vista que a administração é com base em mg/kg. Os fatores a seguir não apresentaram efeito clínico sobre a depuração de siltuximabe: sexo, idade, etnia e uso de corticosteroides. O efeito da situação de anticorpos anti-siltuximabe não foi examinado, tendo em vista que havia números insuficientes de pacientes positivos para anticorpos anti-siltuximabe.

### **Pacientes pediátricos com 17 anos de idade ou menos**

A segurança e a eficácia de siltuximabe não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

### **Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais**



A farmacocinética de população de siltuximabe foi analisada para avaliar os efeitos das características demográficas. Os resultados não demonstraram diferença significativa na farmacocinética de siltuximabe em pacientes com mais de 65 anos.

#### **Insuficiência renal**

Para os indivíduos com a depuração de creatinina calculada basal de 12 mL/min ou mais, não houve efeito significativo sobre a farmacocinética de siltuximabe. Quatro pacientes com insuficiência renal severa (depuração de creatinina de 12 a 30 mL/min) foram incluídos no conjunto de dados.

#### **Insuficiência hepática**

Para os indivíduos com valor basal de alanina aminotransferase variando de 0,1 a 3,7 vezes o limite superior normal e valor basal de albumina variando de 1,5 a 5,8 g/dL, não houve efeito significativo sobre a farmacocinética de siltuximabe.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade severa à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Infecções sérias ativas concomitantes**

Infecções, incluindo infecções localizadas, deverão ser tratadas antes da administração de **Sylvant**<sup>®</sup>. Infecções graves, incluindo pneumonia e sepse, foram observadas durante estudos clínicos (vide “Reações adversas”).

**Sylvant**<sup>®</sup> pode mascarar sinais e sintomas de inflamação aguda, incluindo supressão de febre e reagentes de fase aguda, tal como a proteína C reativa (PCR). Portanto, os profissionais de saúde deverão monitorar cuidadosamente os pacientes que recebem o tratamento com a finalidade de detectar infecções graves.

#### **Vacinações**

Vacinas vivas atenuadas não deverão ser administradas concomitantemente ou dentro de 4 semanas antes do início de **Sylvant**<sup>®</sup>, tendo em vista que a segurança clínica não foi estabelecida e porque a inibição da IL-6 pode interferir na reposta imune normal a novos antígenos.

#### **Parâmetros lipídicos**

Foram observadas elevações em triglicerídeos e colesterol (parâmetros lipídicos) em pacientes tratados com **Sylvant**<sup>®</sup> (vide “Reações adversas”). Os pacientes deverão ser tratados de acordo com as diretrizes clínicas atuais para o tratamento da hiperlipidemia.

#### **Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade**

Durante a infusão IV de **Sylvant**<sup>®</sup>, reações à infusão leves a moderadas podem melhorar após a diminuição da velocidade ou a interrupção da infusão. Após a resolução da reação, o reinício da infusão a uma velocidade de infusão mais baixa e a administração terapêutica de anti-histamínicos, paracetamol e

corticosteroides poderá ser considerada. Para os pacientes que não tolerarem a infusão após estas intervenções, **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser descontinuado. Durante ou após a infusão, o tratamento com **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser descontinuado em pacientes que apresentam reações graves de hipersensibilidade relacionadas à infusão (por exemplo, anafilaxia). O controle de reações severas à infusão deverá ser ditado pelos sinais e sintomas da reação. Equipe e medicações apropriadas deverão estar disponíveis para o tratamento da anafilaxia, caso esta ocorra (vide “Reações adversas”).

### **Malignidade**

Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidades. Com base na experiência limitada com siltuximabe, os dados atuais não sugerem nenhum aumento de risco de malignidades.

### **Perfuração gastrointestinal**

Perfuração gastrointestinal foi reportada nos estudos clínicos com siltuximabe porém não em estudos de DCM. Usar com cautela em pacientes que podem ter um risco aumentado de perfuração gastrointestinal. Avaliar imediatamente os pacientes com sintomas que podem estar associados ou sugestivos de perfuração gastrointestinal.

### **Insuficiência hepática**

Após o tratamento com **Sylvant**<sup>®</sup> em ensaios clínicos, foi relatada elevação transitória ou intermitente leve a moderada de transaminases hepáticas ou outros testes de função hepática, como bilirrubina. Os pacientes tratados com **Sylvant**<sup>®</sup> com insuficiência hepática conhecida, bem como pacientes com níveis elevados de transaminases ou bilirrubina, devem ser monitorados.

### **Gravidez (Categoria B)**

Não existem dados sobre o uso de **Sylvant**<sup>®</sup> em gestantes. Não foi observada toxicidade materna ou fetal em macacos *cynomolgus* após a administração intravenosa de siltuximabe. Não se sabe se siltuximabe pode causar lesão fetal quando administrado a uma gestante ou se pode afetar a capacidade reprodutora. **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser administrado a uma gestante apenas se o benefício superar claramente o risco. Mulheres férteis devem utilizar contracepção efetiva durante e por até 3 meses após o tratamento. Os profissionais de saúde também deverão ter cautela quando **Sylvant**<sup>®</sup> for administrado com substratos do CYP3A4 nos quais uma diminuição na eficácia seria indesejável, por exemplo, anticoncepcionais orais (vide “Interações medicamentosas”). Assim como outros anticorpos de imunoglobulina G, siltuximabe ultrapassa a placenta, conforme observado em estudos em macacos. Conseqüentemente, crianças nascidas de mulheres tratadas com **Sylvant**<sup>®</sup> podem apresentar aumento do risco de infecção, e recomenda-se cautela na administração de vacinas vivas para estas crianças .

### **Lactação**

Não se sabe se siltuximabe ou seus metabólitos são excretados no leite materno. Tendo em vista que muitos medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite materno, e em virtude do potencial de reações adversas em crianças lactentes a partir de **Sylvant**<sup>®</sup>, deve-se decidir sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Fertilidade**

Os efeitos de siltuximabe sobre a fertilidade não foram avaliados em pacientes humanos. Em macacos *cynomolgus* que receberam administração via intravenosa com siltuximabe, não foram observadas alterações histopatológicas nos tecidos reprodutores. Em camundongos que receberam administração via subcutânea de anticorpo monoclonal de camundongo anti-IL6, não foram observados efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas. Não se sabe se **Sylvant**<sup>®</sup> apresenta algum efeito sobre as capacidades motoras.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa com **Sylvant**<sup>®</sup>. Em estudos pré clínicos, a IL-6 sabidamente diminui a atividade do citocromo P450 (CYP450). A ligação do siltuximabe à IL-6 bioativa poderá resultar em aumento do metabolismo de substratos do CYP450, tendo em vista que a atividade enzimática do CYP450 normalizará. Portanto, a administração de **Sylvant**<sup>®</sup> com substratos do CYP450 que apresentam um índice terapêutico estreito apresenta o potencial de alterar os efeitos terapêuticos da droga e a toxicidade em virtude de alterações nas vias do CYP450. Após o início ou a descontinuação de **Sylvant**<sup>®</sup> em pacientes que estão sendo tratados com medicações concomitantes que são substratos do CYP450 e que apresentam um índice terapêutico estreito, é recomendado o monitoramento do efeito (por exemplo, varfarina) ou da concentração do medicamento (por exemplo, ciclosporina ou teofilina). A dose da medicação concomitante deverá ser ajustada conforme o necessário. O efeito de **Sylvant**<sup>®</sup> sobre a atividade enzimática do CYP450 poderá persistir por diversas semanas após a interrupção da terapia. Os profissionais de saúde também deverão ter cautela quando **Sylvant**<sup>®</sup> for administrado com medicamentos substrato do CYP3A4 nas quais uma diminuição na eficácia seria indesejável (por exemplo, anticoncepcionais orais).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar. Proteger da luz.

O produto deve ser usado imediatamente após a adição na bolsa de infusão.

**Sylvant**<sup>®</sup> 100 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Sylvant**<sup>®</sup> 400 mg tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### Aspecto físico

Sólido branco sem liquefação.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Dose e administração

A infusão intravenosa (IV) de **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

Instruções para a infusão intravenosa de **Sylvant**<sup>®</sup> são fornecidas a seguir nas “Instruções para o uso, manuseio e descarte”.

### Dose – 18 anos ou mais

11 mg/kg de **Sylvant**<sup>®</sup> são administrados ao longo de 1 hora como uma infusão intravenosa administrada a cada 3 semanas até a falha do tratamento.

Testes laboratoriais hematológicos deverão ser realizados antes de cada dose da terapia com **Sylvant**<sup>®</sup> durante os primeiros 12 meses e posteriormente a cada 3 ciclos de administração. O profissional de saúde deverá considerar o adiamento do tratamento se os critérios de tratamento delineados na Tabela a seguir não forem atendidos, antes da administração de **Sylvant**<sup>®</sup>. A redução da dose não é recomendada.

#### Critérios de tratamento

Parâmetro laboratorial	Exigências antes da primeira administração de <b>Sylvant</b> <sup>®</sup>	Critérios de re-tratamento
Contagem absoluta de neutrófilos	$\geq 1,0 \times 10^9/L$	$\geq 1,0 \times 10^9/L$
Contagem de plaquetas	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hemoglobina <sup>a</sup>	$< 170 \text{ g/L}$	$< 170 \text{ g/L}$

<sup>a</sup> **Sylvant**<sup>®</sup> pode aumentar os níveis de hemoglobina em pacientes com DCM.

A terapia com **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser suspensa se o paciente apresentar uma infecção severa ou qualquer toxicidade não hematológica severa e poderá ser reiniciada na mesma dose após a recuperação.

Se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão severa, anafilaxia, reação alérgica severa ou síndrome de liberação de citocinas relacionada à infusão de **Sylvant**<sup>®</sup>, a administração adicional de **Sylvant**<sup>®</sup> deverá ser descontinuada.

A descontinuação do medicamento deve ser considerada se houver um atraso de mais de duas doses devido a toxicidade relacionada ao tratamento durante as primeiras 48 semanas.

### Populações especiais

#### Pacientes pediátricos com 17 anos de idade ou menos

A segurança e a eficácia de **Sylvant**<sup>®</sup> não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

#### Pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais

Não foram observadas diferenças relacionadas à idade importantes na farmacocinética (FC) ou no perfil de segurança em estudos clínicos. Não é exigido o ajuste da dose (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Populações especiais”).

#### Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos formais para investigar a farmacocinética de **Sylvant**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Insuficiência renal”).

#### Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos formais para investigar a farmacocinética de **Sylvant**<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência hepática (vide “Propriedades Farmacocinéticas - Insuficiência hepática”).

### Instruções para uso, manuseio e descarte

Utilize técnica asséptica.

1. Calcule a dose, o volume total da solução de **Sylvant**<sup>®</sup> reconstituída necessário e o número de frascos necessários. A agulha recomendada para o preparo é calibre 21 gauge, 3,81 cm. As bolsas de infusão (250 mL) devem conter glicose a 5% e devem ser fabricadas com cloreto de polivinila (PVC), ou poliolefina (PO), ou polipropileno (PP), ou polietileno (PE). Alternativamente, frascos de polietileno (PE) podem ser usados.
2. Deixe o(s) frasco(s) de **Sylvant**<sup>®</sup> atingir(em) a temperatura ambiente ao longo de aproximadamente 30 minutos. **Sylvant**<sup>®</sup> deverá permanecer à temperatura ambiente durante o período do preparo.

Para os frascos de 100 mg e 400 mg: Cada frasco deverá ser reconstituído conforme tabela abaixo:

Tabela: Instruções de reconstituição

Concentração	Quantidade de água para injeção estéril, necessária para a reconstituição	Concentração pós-Reconstituição
Frasco de 100 mg	5,2 mL	20 mg/mL
Frasco de 400 mg	20,0 mL	20 mg/mL

Misture gentilmente em movimentos circulares (NÃO AGITE VIGOROSAMENTE) os frascos reconstituídos para auxiliar na dissolução do pó liofilizado. Não remova o conteúdo até que todos os sólidos tenham sido completamente dissolvidos. O pó liofilizado deverá dissolver em menos de 60 minutos.

Inspeção os frascos em relação a material particulado e/ou alteração da coloração antes do preparo da dose. Não utilize se estiverem presentes visivelmente partículas opacas ou estranhas e/ou alteração da coloração da solução. Dilua o volume total da solução reconstituída de **Sylvant**<sup>®</sup> em 250 mL de glicose a 5% estéril, por meio da retirada de um volume da bolsa de glicose 5% igual ao volume de **Sylvant**<sup>®</sup> reconstituído. Adicione lentamente o volume total da solução de **Sylvant**<sup>®</sup> reconstituída à bolsa de infusão de 250 mL. Misture gentilmente.

3. O produto deve ser usado imediatamente após a adição na bolsa de infusão. Administre a solução diluída ao longo de um período de 1 hora com o uso de conjuntos de administração de acordo com PVC ou poliuretano (PU), ou polietileno (PE) contendo um filtro em linha de polietersulfona (PES) de 0,2 micron. **Sylvant**<sup>®</sup> não contem conservantes, portanto não armazene qualquer parte não utilizada da solução de infusão para reutilização.

4. Não foram conduzidos estudos de compatibilidade física e bioquímica para avaliar a co-administração de **Sylvant**<sup>®</sup> com outros agentes. Não administre **Sylvant**<sup>®</sup> concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros agentes.

5. Qualquer produto não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

### **Incompatibilidades**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Ao longo desta seção, são apresentadas reações adversas. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados como sendo razoavelmente associados ao uso de **Sylvant**<sup>®</sup> com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com sultiximab não pode ser estabelecida de modo confiável em casos individuais. Além disso, tendo em vista que os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas em estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Os dados de todos os pacientes tratados com monoterapia com **Sylvant**<sup>®</sup> (n = 370) formam a base geral da avaliação de segurança.

A tabela a seguir reflete as frequências de reações adversas identificadas nos 87 pacientes com DCM (Estudo 1, Estudo 2 e Estudo 3) tratados na dose recomendada de 11 mg/kg a cada 3 semanas.

- No Estudo 1, um estudo de fase 2 randomizado controlado por placebo em (DCM), 53 pacientes foram randomizados para o grupo de tratamento com **Sylvant**<sup>®</sup> e tratados na dose recomendada, 11 mg/kg a cada 3 semanas e 26 pacientes foram randomizados para o grupo placebo. Dos 26 pacientes tratados com placebo, 18 pacientes subsequentemente cruzaram o braço de tratamento para receber **Sylvant**<sup>®</sup>.

- No Estudo 2, um estudo de fase 1, 16 de 37 pacientes com DC foram tratados com **Sylvant<sup>®</sup>**, na dose recomendada de 11 mg/kg a cada 3 semanas.
- No Estudo 3, um estudo de fase 2 aberto, multicêntrico, não randomizado em 60 pacientes com DCM que estavam previamente matriculados no Estudo 1 (41 pacientes) ou no Estudo 2 (19 pacientes), os pacientes foram tratados com siltuximabe, na dose recomendada de 11 mg / kg a cada 3 semanas.

As reações adversas mais frequentes (> 20% dos pacientes) durante o tratamento com **Sylvant<sup>®</sup>** nos estudos clínicos de DCM foram infecção em trato respiratório superior, prurido, erupção cutânea, artralgia e diarreia.. A reação adversa mais grave associada ao uso de **Sylvant<sup>®</sup>** foi reação anafilática.

As Reações Adversas observadas em pacientes com DCM tratados com **Sylvant<sup>®</sup>** na dose recomendada de 11 mg/kg a cada 3 semanas estão resumidas na tabela a seguir.

#### Reações Adversas ao Medicamento em pacientes tratados com **Sylvant<sup>®</sup>** em estudos clínicos de DCM

	Sylvant <sup>®</sup> + BSC <sup>a</sup> N = 87		Placebo + BSC <sup>b</sup> N = 26	
	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)
<b>Infecções e infestações</b>				
Nasofaringite	17,2%	0,0%	3,8%	0,0%
Infecção em trato respiratório superior	42,5%	0,0%	15,4%	3,8%
Infecção do trato urinário	10,3%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático</b>				
Neutropenia	10,3%	3,4%	7,7%	3,8%
Trombocitopenia	12,6%	2,3%	3,8%	3,8%
<b>Distúrbios do sistema imune</b>				
Reação anafilática	1,1%	1,1%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>				
Hipertrigliceridemia	17,2%	2,3%	0,0%	0,0%
Hiperuricemia	13,8%	3,4%	0,0%	0,0%
Hipercolesterolemia	9,2%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>				
Tontura	19,5%	1,1%	7,7%	0,0%
Dor de cabeça	13,8%	1,1%	3,8%	0,0%
<b>Distúrbios vasculares</b>				
Hipertensão	18,4%	8,0%	3,8%	0,0%
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>				
Dor orofaríngea	13,8%	0,0%	3,8%	0,0%
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>				
Náusea	19,5%	4,6%	19,2%	0,0%
Dor abdominal	17,2%	0,0%	3,8%	3,8%
Vômito	17,2%	3,4%	7,7%	0,0%
Constipação	19,5%	0,0%	3,8%	0,0%
Diarreia	28,7%	1,1%	19,2%	3,8%
Doença do refluxo gastroesofágico	10,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Ulceração bucal	13,8%	0,0%	3,8%	0,0%
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>				

**Reações Adversas ao Medicamento em pacientes tratados com Sylvant® em estudos clínicos de DCM**

	Sylvant® + BSC <sup>a</sup> N = 87		Placebo + BSC <sup>b</sup> N = 26	
	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)
Erupção cutânea	21,8%	0,0%	3,8%	0,0%
Prurido	32,2%	0,0%	15,4%	0,0%
Eczema	11,5%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios do tecido musculoesquelético e do tecido conjuntivo</b>				
Artralgia	20,7%	0,0%	7,7%	0,0%
Dor na extremidade	10,3%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios renais e urinários</b>				
Comprometimento renal	10,3%	2,3%	0,0%	0,0%
<b>Distúrbios gerais e condições do local de administração</b>				
Edema localizado	14,9%	2,3%	3,8%	0,0%
<b>Investigações</b>				
Aumento de peso	17,2%	2,3%	0,0%	0,0%

<sup>a</sup>Todos os pacientes com DC tratados com Sylvant® na dose recomendada de 11 mg/kg a cada 3 semanas [incluindo pacientes cruzados (N = 87)], BSC = Melhor Tratamento de Suporte

<sup>b</sup>Todos os pacientes com DC tratados com placebo (N = 26).

**Reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade**

Em estudos clínicos, Sylvant® foi associado a uma reação relacionada à infusão ou reação de hipersensibilidade em 5,1% (reação severa em 0,8%) dos pacientes tratados com monoterapia com Sylvant®.

No tratamento prolongado de pacientes com DCM com siltuximabe na dose recomendada de 11 mg / kg a cada 3 semanas, as reações relacionadas à infusão ou as reações de hipersensibilidade ocorreram a uma frequência de 6,3% (1,3% para reações graves).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Nenhum caso de superdosagem foi relatado. A administração repetida de 15 mg/kg a cada 3 semanas foi administrada sem reações adversas ao medicamento adicionais.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

Registro - 1.7126.0007

Farm. Resp.: Priscila M. Valcesia Camargo – CRF/SP nº 38.165

**Fabricado por:**

Cilag AG. - Schaffhausen - Suíça



**Registrado e Importado por:**

Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA

Av. Piraíba, 296, sala 9, parte B – Barueri – São Paulo – Brasil

CNPJ: 53.056.057/0001-79

**SAC: 0800 040 8009**

® Marca Registrada

**Venda sob Prescrição Médica.**

**Uso restrito a hospitais.**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/11/2023.**



**CCDS 1709**

<b>HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA</b>									
<b>Dados da submissão eletrônica</b>			<b>Dados da petição/notificação que altera bula</b>				<b>Dados das alterações de bulas</b>		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			27/04/2023	0422479/23-3	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	RE Nº 3.079, DE 17 DE AGOSTO DE 2023 DOU 21.08.2023	<u>Dizeres legais</u> - Farmacêutico Responsável - Número de SAC - Número de registro - Logo - MS por Registro (adequação à 768/2022)	VP VPS	100 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS  400 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS