

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

PrSYLVANT™

siltuximab pour injection

Poudre lyophilisée pour injection, pour perfusion intraveineuse
100 mg/fiole et 400 mg/fiole

Anticorps monoclonal anti-interleukine-6

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de rédaction :
3 décembre 2014

Date d'approbation :
6 janvier 2016

www.janssen.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 187995

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2016 Janssen Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ	22
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ÉTUDES CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	33
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	34

PrSYLVANT™

siltuximab pour injection

Poudre lyophilisée pour injection, pour perfusion intraveineuse
100 mg/fiole et 400 mg/fiole

Antagoniste de l'interleukine-6

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Dosage	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Poudre lyophilisée stérile pour injection / 100 mg et 400 mg par fiole	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

SYLVANT™ (siltuximab) est indiqué pour :

- le traitement de la maladie de Castleman multicentrique (MCM) chez les patients non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8).

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de SYLVANT™ n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Anaphylaxie

Un cas d'anaphylaxie (1/82 [1,2 %], grade 3) est survenu pendant la perfusion de SYLVANT™ (siltuximab) dans le cadre d'études sur la MCM. Lors de la perfusion, le personnel et les médicaments appropriés doivent être disponibles pour traiter une éventuelle réaction anaphylactique.

Si le patient présente une réaction d'hypersensibilité grave liée à la perfusion (p. ex. une anaphylaxie), l'administration de SYLVANT™ doit être arrêtée immédiatement et de façon permanente (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques.**

Infections graves

Les infections, y compris les infections localisées, doivent être traitées avant l'administration de SYLVANT™. Des infections graves, en particulier des cas de pneumonie et de sepsis, ont été observées lors des études cliniques.

SYLVANT™ peut masquer les signes et symptômes d'une inflammation aiguë, entre autres en supprimant la fièvre et la production de réactifs de phase aiguë comme la protéine C-réactive (PCR). Par conséquent, les prescripteurs doivent surveiller attentivement les patients recevant un traitement afin de déceler toute infection grave. Toute infection doit être traitée rapidement et l'administration de SYLVANT™ doit être cessée jusqu'à ce que l'infection soit guérie.

Réactions allergiques et réactions liées à la perfusion

Un cas d'anaphylaxie est survenu au cours de la perfusion de SYLVANT™ (voir *Anaphylaxie ci-dessus*).

Dans le cadre de l'essai clinique MCD 2001, SYLVANT™ a été associé à une réaction liée à la perfusion ou à une réaction d'hypersensibilité chez 7,5 % des patients traités par SYLVANT™ en monothérapie comparativement à 0 % dans le groupe placebo.

Pendant la perfusion intraveineuse de SYLVANT™, les réactions légères ou modérées liées à la perfusion peuvent s'atténuer après le ralentissement ou l'arrêt de la perfusion. Au cours des essais cliniques sur le siltuximab administré en monothérapie à raison de 11 mg/kg, il a été nécessaire de retarder ou d'interrompre l'administration de la dose chez 3,7 % des patients en raison d'une réaction liée à la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion le plus souvent rapportées chez les sujets traités par le siltuximab (≥ 2 sujets) ont été un prurit, un érythème, une douleur thoracique et des nausées. Une fois la réaction résolue, on peut envisager de réamorcer la perfusion à un débit plus faible et d'administrer des antihistaminiques, de l'acétaminophène et des corticostéroïdes à des fins thérapeutiques. Au cours de l'essai clinique MCD 2001, 5,7 % des sujets sous siltuximab ont reçu des antihistaminiques en raison d'une réaction liée à la perfusion par rapport à 0 % dans le groupe placebo, et 3,8 % ont reçu des corticostéroïdes en raison d'une réaction liée à la perfusion

par rapport à 0 % dans le groupe placebo. L'administration de SYLVANT™ doit être arrêtée chez les patients qui ne tolèrent pas la perfusion après ces interventions.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'affection maligne. Les données actuelles provenant d'une expérience limitée avec le siltuximab ne semblent pas indiquer de risque accru d'affection maligne.

Appareil cardiovasculaire

Au cours des essais cliniques sur le siltuximab chez les patients atteints de MCM, l'hypertension a été rapportée comme effet indésirable (13,4 % comparativement à 3,8 % dans le groupe placebo; 7,3 % [grade 3 ou 4] comparativement à 0 % dans le groupe placebo).

Durant ces mêmes essais, une hypotension (de grade 3 ou plus) a été signalée comme un événement indésirable (1,2 % comparativement à 0 % dans le groupe placebo).

Système endocrinien/métabolisme

Des élévations des taux de triglycérides (13,4 % comparativement à 0 % dans le groupe placebo) et de cholestérol (paramètres lipidiques) (8,5 % comparativement à 0 % dans le groupe placebo) ont été rapportées à titre d'effets indésirables chez les patients traités par SYLVANT™. Au cours de l'essai clinique MCD 2001, 5,7 % des patients traités par SYLVANT™ ont reçu un hypolipémiant en raison d'une hypertriglycéridémie ou d'une hypercholestérolémie rapportée à titre d'effet indésirable (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des études cliniques**). Les patients doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices actuelles de pratique clinique relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Dans les études portant sur la MCM, une hyperuricémie a été rapportée chez 14,6 % comparativement à 0 % des patients du groupe placebo (grade 3 ou plus : 3,7 % comparativement à 0 %). Une hausse du taux d'acide urique a été rapportée dans les études sur la MCM (grade 4 : 13,4 % comparativement à 15,4 % dans le groupe placebo).

Appareil digestif

Des cas de perforation gastro-intestinale (GI) ont été signalés au cours des essais cliniques sur le siltuximab (0,75 %), mais pas dans les essais sur la MCM. Il convient d'utiliser le médicament avec prudence chez les patients susceptibles de présenter un risque accru de perforation GI, de renseigner les patients sur les symptômes évoquant une perforation GI et d'évaluer rapidement les patients qui présentent des symptômes pouvant être associés à une perforation GI ou évoquer une perforation GI.

Système hématopoïétique

Une polycythémie a été rapportée à titre d'effet indésirable grave au cours des essais cliniques sur le siltuximab chez des patients atteints de MCM (1,2 %).

Système immunitaire

Au cours des essais cliniques sur la MCM, une neutropénie de grade 3 ou de grade 4 a été rapportée à titre d'effet indésirable chez 3/82 (3,7 %) des patients sous siltuximab comparativement à 1/26 (3,8 %) des sujets du groupe placebo.

Des vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés en concomitance avec SYLVANT™ ou au cours des 4 semaines qui précèdent l'instauration d'un traitement par SYLVANT™, car l'innocuité clinique n'a pas été établie.

Toutes les études cliniques portant sur SYLVANT™ ont exclu les patients atteints d'infections significatives sur le plan clinique, y compris les patients ayant obtenu une sérologie positive pour l'antigène de surface de l'hépatite B. Deux cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés lorsque SYLVANT™ a été administré en concomitance avec de la dexaméthasone, à haute dose, et avec du bortézomib, du melphalan et de la prednisone chez des patients atteints d'un myélome multiple.

Dans le cadre d'une étude non clinique, SYLVANT™ ne s'est pas lié à l'IL-6 d'origine virale. Des tests doivent être effectués pour confirmer que les patients ne sont pas infectés par le VIH ou le HHV-8 avant d'instaurer le traitement.

Atteinte de la fonction rénale

Une atteinte de la fonction rénale a été signalée chez 12,2 % comparativement à 0 % des patients du groupe placebo (grade 3 ou plus : 2,4 % comparativement à 0 % dans le groupe placebo).

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose pas de données sur l'utilisation de SYLVANT™ chez les femmes enceintes. Aucune toxicité chez la mère ou le fœtus n'a été observée chez des macaques de Buffon après l'administration intraveineuse de siltuximab (voir ***Monographie de produit, Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction et le développement***). Toutefois, comme d'autres anticorps de type immunoglobulines G, le siltuximab traverse la barrière placentaire, comme on l'a observé dans le cadre d'études chez le macaque.

On ignore si le siltuximab peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. SYLVANT™ ne doit être administré à une femme enceinte que si les avantages thérapeutiques l'emportent nettement sur le risque. Les femmes en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent la fin du traitement. Les prescripteurs doivent également faire preuve de prudence lorsque SYLVANT™ est administré avec des substrats du CYP3A4 dans les cas où une diminution de l'efficacité ne serait pas souhaitable, p. ex. avec des contraceptifs oraux (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Comme le siltuximab traverse la barrière placentaire entraînant ainsi une exposition du fœtus au médicament, les nourrissons de mères traitées par SYLVANT™ peuvent présenter un risque accru d'infection et la prudence est de mise au moment de leur administrer des vaccins à virus vivant.

Les effets du siltuximab sur la fertilité n'ont pas été évalués chez des patients humains. Chez des macaques de Buffon recevant du siltuximab par voie intraveineuse, aucun changement histopathologique n'a été noté dans les tissus reproducteurs. Chez des souris ayant reçu un anticorps monoclonal anti-IL-6 murin par voie sous-cutanée, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles ou des femelles (voir ***Monographie de produit, Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicité sur la reproduction et le développement***).

Femmes qui allaitent : On ignore si le siltuximab ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Dans le cadre d'études sur les animaux, les taux de globulines sériques ont diminué chez les femelles en gestation (du jour de gestation [JG] 34 au jour de lactation [JL] 30) et chez la progéniture (du JL 30 au JL 120) lorsque les mères avaient reçu des doses de 10 mg et de 50 mg/kg par semaine par voie intraveineuse.

Sachant qu'un grand nombre de médicaments et que les immunoglobulines passent dans le lait maternel humain et en raison du risque d'effets indésirables associés à SYLVANT™ chez les enfants allaités, notamment un risque accru d'infections, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par SYLVANT™. Une décision doit être prise, soit de cesser l'allaitement soit d'arrêter le traitement, le tout en considérant l'importance du médicament pour la mère.

Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé au cours des études chez les animaux à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg. Les patients et leurs partenaires sexuelles en mesure de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant trois mois après la fin du traitement.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SYLVANT™ n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus (7 %) pour permettre de déterminer l'effet de l'âge sur l'efficacité dans cette population de patients atteints de MCM. Aucune différence majeure liée à l'âge n'a été observée quant au profil pharmacocinétique ou au profil d'innocuité lors des études cliniques, mais la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être écartée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Population gériatrique**).

Surveillance et examens de laboratoire

Des examens hématologiques de laboratoire (nombre absolu de neutrophiles, numération plaquettaire et taux d'hémoglobine) doivent être réalisés avant chaque administration de SYLVANT™ pendant les douze premiers mois et tous les trois cycles de traitement par la suite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Avant d'administrer SYLVANT™, le prescripteur doit envisager de reporter le traitement si les critères d'admissibilité au traitement décrits au **Tableau 1.5** de la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** ne sont pas satisfaits.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les données de tous les patients ayant reçu différentes doses de SYLVANT™ (siltuximab) en monothérapie (n = 365) constituent la base globale de l'évaluation de l'innocuité.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 % des patients) durant le traitement par SYLVANT™ dans le cadre des essais cliniques sur la MCM ont été l'infection des voies respiratoires supérieures (37,8 %), le prurit (29,3 %) et des éruptions maculo-papuleuses (23,2 %).

L'effet indésirable le plus grave associé à l'utilisation de SYLVANT™ a été la survenue d'une réaction anaphylactique (1,2 %).

Durant les études sur la MCM, des événements indésirables entraînant un report ou une interruption du traitement ont été rapportés chez 32,9 % (27/82) des sujets sous siltuximab contre 19,2 % (5/26) des sujets sous placebo. Des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 18,3 % (15/82) des sujets sous siltuximab contre 38,5 % (10/26) des sujets sous placebo.

Infections

Dans les études cliniques sur la MCM, SYLVANT™ a été associé à des infections des voies respiratoires supérieures chez 37,8 % des patients contre 15,4 % chez les sujets recevant un placebo. Une nasopharyngite est survenue chez 13,4 % des patients traités par le siltuximab en monothérapie, comparativement à 3,8 % des patients sous placebo.

Les infections graves incluaient la pneumonie et le sepsis.

Paramètres lipidiques

Dans les études cliniques sur la MCM, SYLVANT™ a été associé à une fréquence plus élevée d'hypertriglycémie comparativement au placebo (13,4 % comparativement à 0 %, respectivement).

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

Dans l'étude clinique MCD2001, SYLVANT™ a été associé à une réaction liée à la perfusion ou à une réaction d'hypersensibilité chez 7,5 % des patients traités par SYLVANT™ en monothérapie.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

- Dans le cadre de l'Étude 1, une étude de phase II sur la MCM, randomisée et contrôlée par placebo, 53 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement par SYLVANT™ et traités à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines et 26 patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo. Sur les 26 patients du groupe placebo, 13 patients sont par la suite passés au traitement par SYLVANT™.

- Dans le cadre de l'Étude 2, une étude de phase I, 16 patients atteints de la maladie de Castleman (MC) sur 37 ont été traités par SYLVANT™, à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines.

Le Tableau 1.1 présente la fréquence des effets indésirables liés au médicament relevés durant l'Étude 1.

Tableau 1.1 : Événements indésirables liés au médicament survenus chez les patients traités par SYLVANT™ dans l'étude CNTO328MCD2001

	Placebo + MSS ^b n = 26		SYLVANT™ + MSS ^a n = 53	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	7,7 %	3,8 %	13,6 %	4,5 %
Thrombopénie	3,8 %	3,8 %	13,6 %	3,0 %
Affections gastro-intestinales				
Douleur abdominale	3,8 %	3,8 %	13,6 %	0,0 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Cedème localisé	3,8 %	0,0 %	18,2 %	3,0 %
Affections du système immunitaire				
Réaction anaphylactique	0,0 %	0,0 %	1,5 %	1,5 %
Infections et infestations				
Nasopharyngite	3,8 %	0,0 %	12,1 %	0,0 %
Infection des voies respiratoires supérieures	15,4 %	3,8 %	31,8 %	0,0 %
Investigations				
Gain pondéral	0,0 %	0,0 %	16,7 %	3,0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypertriglycéridémie	0,0 %	0,0 %	10,6 %	3,0 %
Affections du rein et des voies urinaires				
Atteinte de la fonction rénale	0,0 %	0,0 %	10,6 %	3,0 %
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	11,5 %	0,0 %	36,4 %	0,0 %
Éruption maculopapuleuse	11,5 %	0,0 %	28,8 %	1,5 %
Affections vasculaires				
Hypertension	3,8 %	0,0 %	10,6 %	6,1 %

^aTous les patients atteints de MC traités durant l'étude CNTO328MCD2001 par SYLVANT™ à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines [y compris les patients ayant fait l'objet d'une permutation (n = 66)]; MSS = meilleurs soins de soutien.

^bTous les patients atteints de MC et recevant le placebo (n = 26) durant l'étude CNTO328MCD2001.

Les événements indésirables survenus durant le traitement rapportés chez $\geq 3\%$ des 82 patients atteints de MCM (Étude 1 et Étude 2) traités à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines sont présentés au Tableau 1.2.

Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus durant le traitement ($\geq 3\%$) dans le cadre d'études intégrées sur le MCM à la dose cible

	Siltuximab	
	Placebo	Total Dose ciblée ^a
Sujets dans la population de l'analyse d'innocuité	26	82
N ^{bre} total de sujets ayant présenté un événement indésirable	25 (96,2 %)	82 (100,0 %)
Classe de systèmes-organes/terme préconisé		
Affections gastro-intestinales	13 (50,0 %)	58 (70,7 %)
Diarrhée	5 (19,2 %)	21 (25,6 %)
Vomissements	2 (7,7 %)	15 (18,3 %)
Douleur abdominale	1 (3,8 %)	13 (15,9 %)
Nausées	5 (19,2 %)	13 (15,9 %)
Constipation	1 (3,8 %)	10 (12,2 %)
Douleur abdominale haute	2 (7,7 %)	6 (7,3 %)
Distension abdominale	0	5 (6,1 %)
Stomatite aphteuse	0	5 (6,1 %)
Ascite	2 (7,7 %)	4 (4,9 %)
Dyspepsie	3 (11,5 %)	4 (4,9 %)
Maladie de reflux gastro-œsophagien	0	4 (4,9 %)
Douleur abdominale basse	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Stomatite	0	3 (3,7 %)
Dysphagie	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Ulcération linguale	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Langue chargée	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Maladie cœliaque	1 (3,8 %)	0
Œsophagite	1 (3,8 %)	0
Régurgitation	1 (3,8 %)	0
Infections et infestations	9 (34,6 %)	56 (68,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (15,4 %)	31 (37,8 %)
Nasopharyngite	1 (3,8 %)	11 (13,4 %)
Infection urinaire	0	7 (8,5 %)
Éruption pustuleuse	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Gastroentérite	2 (7,7 %)	5 (6,1 %)
Sinusite	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Bronchite	0	3 (3,7 %)
Cellulite	0	3 (3,7 %)
Zona	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)

Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus durant le traitement ($\geq 3\%$) dans le cadre d'études intégrées sur le MCM à la dose cible

	Placebo	Siltuximab
		Total Dose ciblée ^a
Pneumonie	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Bronchopneumonie	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Folliculite	2 (7,7 %)	1 (1,2 %)
Abcès dentaire	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Infection pulmonaire	1 (3,8 %)	0
Candidose orale	1 (3,8 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	11 (42,3 %)	51 (62,2 %)
Prurit	3 (11,5 %)	24 (29,3 %)
Éruption maculopapuleuse	3 (11,5 %)	19 (23,2 %)
Hyperhidrose	4 (15,4 %)	15 (18,3 %)
Sueurs nocturnes	3 (11,5 %)	14 (17,1 %)
Éruption cutanée	1 (3,8 %)	12 (14,6 %)
Sécheresse cutanée	0	6 (7,3 %)
Eczéma	0	6 (7,3 %)
Hyperpigmentation cutanée	0	5 (6,1 %)
Dermatite acnéiforme	2 (7,7 %)	4 (4,9 %)
Éruption prurigineuse	0	4 (4,9 %)
Érythème	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Induration de la peau	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Vésicule cutanée	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Masse cutanée	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	17 (65,4 %)	50 (61,0 %)
Fatigue	10 (38,5 %)	25 (30,5 %)
Cedème périphérique	6 (23,1 %)	21 (25,6 %)
Malaise	5 (19,2 %)	19 (23,2 %)
Cedème localisé	1 (3,8 %)	12 (14,6 %)
Cedème généralisé	2 (7,7 %)	10 (12,2 %)
Pyrexie	2 (7,7 %)	9 (11,0 %)
Cedème de la face	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Douleur	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Cedème	0	4 (4,9 %)
Asthénie	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Douleur thoracique	2 (7,7 %)	1 (1,2 %)
Syndrome grippal	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	10 (38,5 %)	44 (53,7 %)
Diminution de l'appétit	4 (15,4 %)	13 (15,9 %)
Hyperuricémie	0	12 (14,6 %)
Hypertriglycémie	0	11 (13,4 %)
Hypokaliémie	2 (7,7 %)	11 (13,4 %)
Hypercholestérolémie	0	7 (8,5 %)

Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus durant le traitement ($\geq 3\%$) dans le cadre d'études intégrées sur le MCM à la dose cible

	Placebo	Siltuximab
		Total Dose ciblée ^a
Hypocalcémie	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Anomalie enzymatique	2 (7,7 %)	4 (4,9 %)
Hyperglycémie	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Hyperkaliémie	0	3 (3,7 %)
Hypoalbuminémie	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Hypomagnésémie	0	3 (3,7 %)
Hypoglycémie	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Hyponatrémie	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	14 (53,8 %)	40 (48,8 %)
Dyspnée	9 (34,6 %)	19 (23,2 %)
Toux	6 (23,1 %)	12 (14,6 %)
Douleur oropharyngée	1 (3,8 %)	8 (9,8 %)
Épanchement pleural	3 (11,5 %)	7 (8,5 %)
Toux productive	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Rhinite allergique	0	3 (3,7 %)
Syndrome des apnées du sommeil	1 (3,8 %)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	8 (30,8 %)	33 (40,2 %)
Arthralgie	2 (7,7 %)	10 (12,2 %)
Dorsalgie	3 (11,5 %)	9 (11,0 %)
Faiblesse musculaire	0	5 (6,1 %)
Douleur musculosquelettique	1 (3,8 %)	5 (6,1 %)
Extrémités douloureuses	0	5 (6,1 %)
Spasmes musculaires	2 (7,7 %)	4 (4,9 %)
Myalgie	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Arthrite	1 (3,8 %)	0
Chondropathie	1 (3,8 %)	0
Ostéoporose	1 (3,8 %)	0
Douleur de la mâchoire	1 (3,8 %)	0
Affections du système nerveux	8 (30,8 %)	32 (39,0 %)
Neuropathie périphérique sensitive	5 (19,2 %)	18 (22,0 %)
Céphalée	1 (3,8 %)	11 (13,4 %)
Neuropathie motrice périphérique	2 (7,7 %)	8 (9,8 %)
Étourdissements	2 (7,7 %)	7 (8,5 %)
Syncope	0	3 (3,7 %)
Somnolence	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique	8 (30,8 %)	31 (37,8 %)
Thrombopénie	1 (3,8 %)	11 (13,4 %)
Anémie	4 (15,4 %)	10 (12,2 %)
Neutropénie	2 (7,7 %)	9 (11,0 %)

Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus durant le traitement ($\geq 3\%$) dans le cadre d'études intégrées sur le MCM à la dose cible

	Placebo	Siltuximab
		Total Dose ciblée ^a
Leucopénie	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Lymphopénie	2 (7,7 %)	2 (2,4 %)
Douleur ganglionnaire	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Infiltrats lymphocytaires	1 (3,8 %)	0
Investigations	7 (26,9 %)	31 (37,8 %)
Gain pondéral	0	12 (14,6 %)
Perte pondérale	4 (15,4 %)	6 (7,3 %)
Diminution du taux de ferritine sérique	0	4 (4,9 %)
Diminution du taux sanguin d'albumine	2 (7,7 %)	3 (3,7 %)
Augmentation du taux d'hémoglobine	0	3 (3,7 %)
Augmentation du taux de protéines totales	0	3 (3,7 %)
Diminution du taux sanguin de fer	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Présence de protéines dans l'urine	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline	1 (3,8 %)	0
Diminution de la capacité totale de fixation du fer	1 (3,8 %)	0
Diminution de la capacité non saturée de fixation du fer	1 (3,8 %)	0
Augmentation de la numération plaquettaire	1 (3,8 %)	0
Diminution du taux de vitamine B ₁₂	1 (3,8 %)	0
Affections vasculaires	1 (3,8 %)	19 (23,2 %)
Hypertension	1 (3,8 %)	11 (13,4 %)
Bouffées vasomotrices	0	6 (7,3 %)
Hypotension	0	3 (3,7 %)
Affections du rein et des voies urinaires	2 (7,7 %)	18 (22,0 %)
Atteinte de la fonction rénale	0	10 (12,2 %)
Azotémie	1 (3,8 %)	5 (6,1 %)
Pollakiurie	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Vessie douloureuse	1 (3,8 %)	0
Affections oculaires	4 (15,4 %)	17 (20,7 %)
Vision trouble	0	5 (6,1 %)
Œdème périorbitaire	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Conjonctivite	2 (7,7 %)	1 (1,2 %)
Prurit de l'œil	1 (3,8 %)	0
Pseudotumeur orbitaire	1 (3,8 %)	0
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	2 (7,7 %)	15 (18,3 %)
Chute	1 (3,8 %)	2 (2,4 %)
Entorse ligamentaire	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)

Tableau 1.2 : Événements indésirables survenus durant le traitement ($\geq 3\%$) dans le cadre d'études intégrées sur le MCM à la dose cible

	Placebo	Siltuximab
		Total Dose ciblée ^a
Affections hépatobiliaires	2 (7,7 %)	12 (14,6 %)
Anomalie de la fonction hépatique	2 (7,7 %)	8 (9,8 %)
Hyperbilirubinémie	0	4 (4,9 %)
Affections psychiatriques	3 (11,5 %)	12 (14,6 %)
Insomnie	2 (7,7 %)	5 (6,1 %)
Dépression	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Affections des organes de reproduction et du sein	2 (7,7 %)	12 (14,6 %)
Œdème génital	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Douleur pelvienne	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Affections cardiaques	1 (3,8 %)	10 (12,2 %)
Insuffisance cardiaque congestive	1 (3,8 %)	0
Affections du système immunitaire	1 (3,8 %)	9 (11,0 %)
Allergie saisonnière	1 (3,8 %)	3 (3,7 %)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1 (3,8 %)	8 (9,8 %)
Douleur auriculaire	0	3 (3,7 %)
Acouphènes	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	6 (23,1 %)	6 (7,3 %)
Douleur tumorale	4 (15,4 %)	5 (6,1 %)
Syndrome myélodysplasique	1 (3,8 %)	0
Lymphome T	1 (3,8 %)	0
Affections endocriniennes	1 (3,8 %)	1 (1,2 %)
Syndrome cushingoïde	1 (3,8 %)	0

^a Inclut les sujets étant passés du groupe placebo au groupe siltuximab durant l'étude CNTO328MCD2001.

Les événements indésirables sont codés conformément à la version 15.1 de MedDRA.

Résultats hématologiques anormaux

Les anomalies de paramètres hématologiques (grade 3 et grade 4) figurent au Tableau 1.3.

Tableau 1.3 : Résumé des anomalies hématologiques de grade ≥ 3 les plus graves selon les critères communs de toxicité (CTC) observées après le début de l'essai; sujets de l'analyse de l'innocuité (études sur la MCM intégrées)

	Placebo	Siltuximab
Sujets de l'analyse d'innocuité	26	82
Hémoglobine (diminution)	3 (11,5 %)	2 (2,4 %)
Polycythémie	0	1 (1,2 %)
Lymphocytes (diminution)	2 (7,7 %)	10 (12,2 %)
Neutrophiles (diminution)	1 (3,8 %)	6 (7,3 %)
Plaquettes (diminution)	1 (3,8 %)	4 (4,9 %)
Globules blancs (diminution)	0	1 (1,2 %)

Études menées sur le siltuximab en monothérapie à la dose de 11 mg/kg

Les événements indésirables de grade 3 ou plus survenus en cours de traitement ont été intégrés à partir des études sur le siltuximab en monothérapie administré à la dose cible de 11 mg/kg chez des patients atteints de divers types de maladies (notamment de MCM, de tumeurs solides malignes, de carcinome rénal métastatique, de syndrome myélodysplasique et de myélome multiple indolent). Au sein de cette population retenue pour l'analyse d'innocuité, les événements indésirables de grade 3 ou plus dont la fréquence a été d'au moins 5 % chez les sujets traités par le siltuximab comprenaient : la thrombopénie (5,9 %), la fatigue (5,9 %), la dyspnée (5,9 %) et l'hypertension (7,8 %) (Tableau 1.4).

Tableau 1.4 : Événements indésirables de grade 3 ou plus survenus en cours de traitement (≥ 5 %) dans le cadre des études sur le siltuximab en monothérapie menées à la dose cible de 11 mg/kg^a

	SYLVANT™ + MSS à la dose cible de 11 mg/kg n = 102	Placebo + MSS n = 52
Nombre total des sujets ayant présenté un effet indésirable	57 (55,9 %)	22 (42,3 %)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Neutropénie	9 (8,8 %)	3 (5,8 %)
Anémie	3 (2,9 %)	3 (5,8 %)
Thrombopénie	6 (5,9 %)	1 (1,9 %)
Affections générales et anomalies au point d'administration		
Fatigue	6 (5,9 %)	1 (1,9 %)
Infections et infestations		
Pneumonie	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée	6 (5,9 %)	1 (1,9 %)
Affections vasculaires		
Hypertension	8 (7,8 %)	0
Affections hépatobiliaires		
Fonction hépatique anormale	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)

^a Études sur la monothérapie dans le traitement de la MCM, des tumeurs solides malignes, du carcinome rénal métastatique, du syndrome myélodysplasique et du myélome multiple indolent.
MSS = meilleurs soins de soutien

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Données non disponibles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

SYLVANT™ (siltuximab) n'a pas fait l'objet d'études formelles portant sur les interactions médicamenteuses.

Interactions médicament-médicament

Dans les études non cliniques, l'IL-6 est connu pour entraîner une diminution de l'activité du cytochrome P450 (CYP450). La liaison de l'IL-6 bioactive par le siltuximab peut augmenter le métabolisme des substrats de CYP450, en raison de la normalisation de l'activité enzymatique du CYP450. Par conséquent, l'administration de SYLVANT™ avec des substrats du CYP450 dont l'indice thérapeutique est étroit peut modifier les effets thérapeutiques et la toxicité du médicament en raison des altérations dans les voies du CYP450.

Lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par SYLVANT™ chez des patients traités en concomitance avec des médicaments qui sont des substrats du CYP450 et qui ont un indice thérapeutique étroit, il est recommandé de surveiller l'effet (p. ex. pour la warfarine) ou la concentration du médicament (p. ex. pour la cyclosporine ou la théophylline). La dose du médicament concomitant doit être ajustée au besoin. L'effet de SYLVANT™ sur l'activité enzymatique du CYP450 peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Les prescripteurs doivent également faire preuve de prudence lorsque SYLVANT™ est administré en concomitance avec des substrats du CYP3A4 dans les cas où une diminution de l'efficacité ne serait pas souhaitable (p. ex. avec des contraceptifs oraux ou de l'atorvastatine).

Aucune étude sur la compatibilité biochimique et physique de SYLVANT™ avec d'autres agents n'a été réalisée.

Interactions médicament-aliment

Le siltuximab n'a pas fait l'objet d'études formelles portant sur les interactions médicament-aliment.

Interactions médicament-plante médicinale

Le siltuximab n'a pas fait l'objet d'études formelles portant sur les interactions médicament-plante médicinale.

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

Le siltuximab n'a pas fait l'objet d'études formelles portant sur les effets du médicament sur les examens de laboratoire.

Interaction du médicament sur le mode de vie

Le siltuximab n'a pas fait l'objet d'études formelles portant sur les effets du médicament sur le style de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La perfusion intraveineuse (i.v.) de SYLVANT™ (siltuximab) doit être administrée par des professionnels de la santé qualifiés.

- Le traitement par SYLVANT™ doit être suspendu si le patient présente une infection grave ou présente des effets toxiques non hématologiques graves et peut être repris à la même dose après le rétablissement.
- Si le patient présente une réaction grave liée à la perfusion, une anaphylaxie, une réaction allergique grave ou un syndrome de libération de cytokines associés à la perfusion de SYLVANT™, l'administration de SYLVANT™ doit être arrêtée immédiatement.
- Dans le cadre d'une étude non clinique, SYLVANT™ ne s'est pas lié à l'IL-6 p d'origine virale. Il faut confirmer par des tests que les patients ne sont pas infectés par le VIH ou le HHV-8 avant d'instaurer le traitement.

Posologie recommandée et ajustement posologique

SYLVANT™ à 11 mg/kg est administré par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les trois semaines jusqu'à l'échec du traitement.

Des examens hématologiques de laboratoire doivent être réalisés avant chaque administration de SYLVANT™ pendant les douze premiers mois, puis tous les trois cycles de traitement. Avant d'administrer SYLVANT™, le prescripteur doit envisager de reporter le traitement si les critères d'admissibilité au traitement décrits au Tableau 1.5 ne sont pas satisfaits. Une réduction de la dose n'est pas recommandée.

Tableau 1.5 : Critères d'admissibilité au traitement

Paramètre de laboratoire	Exigences requises avant la première administration de SYLVANT™	Critères de réadministration du traitement
Numération absolue de neutrophiles	$\geq 1,0 \times 10^9/L$	$\geq 1,0 \times 10^9/L$
Numération plaquettaire	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hémoglobine ^a	$< 170 \text{ g/L}$	$< 170 \text{ g/L}$

^a SYLVANT™ peut entraîner une augmentation du taux d'hémoglobine chez les patients atteints de MCM.

Dose oubliée

Si le patient n'a pas pu recevoir une dose de SYLVANT™, il faut l'informer qu'il doit prendre un autre rendez-vous pour recevoir SYLVANT™ le plus tôt possible.

Administration

Utiliser une technique aseptique.

1. Calculer la dose, le volume total requis de la solution de SYLVANT™ reconstituée et le nombre de fioles nécessaires. Il est recommandé d'utiliser une aiguille de calibre 21 de 1,5 pouce (38 mm) pour la préparation. Les sacs de perfusion (250 mL) doivent contenir du dextrose à 5 % et doivent être en chlorure de polyvinyle (PVC), ou en polyoléfine (PO), ou en polypropylène (PP), ou en polyéthylène (PE). Des flacons en PE peuvent aussi être utilisés.
2. Attendre environ 30 minutes que la ou les fioles de SYLVANT™ atteignent la température ambiante. SYLVANT™ doit rester à température ambiante pendant la durée de la préparation.

Reconstitution :

Fiole	Volume de solvant à ajouter à la fiole	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
100 mg	5,2 mL d'eau stérile pour injection à usage unique	5 mL	20 mg/mL
400 mg	20,0 mL d'eau stérile pour injection à usage unique	20 mL	20 mg/mL

Remuer délicatement (**ne pas secouer ni remuer vigoureusement**) les fioles de produit reconstitué pour faciliter la dissolution de la poudre lyophilisée. Ne pas retirer le contenu tant que toutes les particules ne sont pas complètement dissoutes. La poudre lyophilisée devrait se dissoudre en moins de 60 minutes. Inspecter la solution afin de vérifier l'absence de particules et de coloration avant la préparation de la dose. Ne pas utiliser les fioles en présence de particules opaques, de corps étrangers ou d'une décoloration de la solution. Diluer le volume total de la solution reconstituée de SYLVANT™ dans une solution stérile de dextrose à 5 % pour obtenir un volume total de perfusion de 250 mL. Pour ce faire, retirer un volume équivalent à celui de la solution reconstituée de SYLVANT™ du sac contenant 250 mL de solution de dextrose à 5 %. Ensuite, ajouter lentement le volume total de la solution reconstituée de SYLVANT™ au sac de perfusion de 250 mL. Mélanger délicatement.

- Après reconstitution, la solution SYLVANT™ ne doit pas être gardée plus de deux heures avant d'être ajoutée au sac de perfusion. La perfusion doit être terminée dans les six heures qui suivent l'ajout de la solution reconstituée au sac de perfusion. Administrer la solution diluée sur une période d'une heure en utilisant des tubulures d'administration en PVC, ou en polyuréthane (PU), ou en PE munies d'un filtre en ligne de 0,2 micron en polyéthersulfone (PES). SYLVANT™ ne contient pas d'agents de conservation; par conséquent, si une partie de la solution pour perfusion n'est pas utilisée, il ne faut pas la conserver en vue d'une utilisation ultérieure.
- Aucune étude sur la compatibilité biochimique et physique de SYLVANT™ avec d'autres agents n'a été réalisée. Ne pas administrer SYLVANT™ en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure d'administration intraveineuse.
- Jeter tout produit non utilisé ou matériel souillé conformément aux exigences locales.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Des doses répétées de 15 mg/kg toutes les 3 semaines ont été administrées sans effets indésirables additionnels.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain-murin qui forme des complexes stables de grande affinité avec les formes bioactives solubles de l'interleukine-6 (IL-6) humaine. Le siltuximab empêche l'IL-6 humaine de se lier à la fois aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R), et inhibe ainsi la formation du complexe de signalisation hexamérique avec la gp130 à la surface des cellules. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique produite par divers types de cellules, comme des lymphocytes de type T et de type B, des lymphocytes, des monocytes et des fibroblastes, ainsi que des cellules malignes. Il a été démontré que l'IL-6 joue un rôle dans divers processus physiologiques normaux comme l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'initiation de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë et la stimulation de la prolifération et de la différenciation des précurseurs des cellules hématopoïétiques. La surproduction d'IL-6, dans les maladies inflammatoires chroniques et les cancers, a été associée à l'anémie et à la cachexie et il a été supposé qu'elle jouait un rôle central dans la stimulation de la prolifération des plasmocytes et dans les manifestations systémiques chez les patients atteints de MC.

Pharmacodynamie

In vitro, le siltuximab a inhibé de façon proportionnelle à la dose la croissance – stimulée par l'IL-6 humaine – d'une lignée cellulaire de plasmocytome murin dépendant de l'IL-6. Dans des cultures de cellules d'hépatome humain, la production stimulée par l'IL-6 de la protéine de la phase aiguë, l'amyloïde sérique A, a été inhibée par le siltuximab de manière proportionnelle à la dose. De même, dans des cultures de cellules de lymphome de Burkitt de type B humain, la production de protéine d'immunoglobuline M (IgM) en réponse à l'IL-6 a été inhibée par le siltuximab de manière proportionnelle à la dose.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de développement d'anticorps contre le médicament (immunogénicité). L'immunogénicité du siltuximab a été évaluée en utilisant les méthodes suivantes : dosage immunoenzymatique (EIA) avec pontage antigénique et immunodosage par électrochimiluminescence (ECLIA).

Dans les études cliniques comprenant les études sur l'administration en monothérapie et sur l'administration en association, un patient sur 411 patients évaluables (pour lesquels au moins 1 échantillon, prélevé après la première dose de siltuximab en vue des épreuves d'immunogénicité, était disponible) a obtenu des résultats positifs quant aux anticorps anti-siltuximab. Des analyses complémentaires d'immunogénicité sur ce seul échantillon positif ont révélé un titre faible d'anticorps anti-siltuximab sans propriétés neutralisantes. Aucun signe d'altération du profil de toxicité n'a été identifié chez le patient qui présentait des anticorps contre le siltuximab.

Pharmacocinétique

Après la première administration de siltuximab, pour des doses comprises entre 0,9 et 15 mg/kg, l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) et la concentration sérique maximale (C_{max}) avaient augmenté de façon relativement proportionnelle à la dose et la clairance

(CL) était indépendante de la dose. Durant l'administration de siltuximab, les concentrations sériques ont augmenté jusqu'à la fin de la perfusion, puis ont diminué de manière biphasique, avec une diminution initiale rapide de la concentration, suivie d'une phase d'élimination plus lente. Après l'administration d'une dose unique au schéma posologique recommandé (11 mg/kg une fois toutes les trois semaines), la clairance était de $3,54 \pm 0,44$ mL/kg/jour et la demi-vie était de $16,3 \pm 4,2$ jours. Après l'administration répétée à la dose recommandée, la clairance du siltuximab est restée constante dans le temps et l'accumulation systémique était modérée (indice d'accumulation de 1,7). Chez les sujets atteints de MCM, la clairance moyenne après la première dose était supérieure ($6,14 \pm 2,96$ mL/kg/jour), cependant, conformément à la demi-vie précédemment rapportée après la première dose, les concentrations sériques ont atteint l'état d'équilibre à la sixième des perfusions effectuées toutes les trois semaines avec des pics et creux moyens (\pm É-T) de concentrations respectifs de 332 ± 139 et 84 ± 66 µg/mL.

Absorption : On ne dispose pas de données sur l'absorption, car dans toutes les études, le siltuximab a été administré en perfusion intraveineuse.

Distribution : Le siltuximab est principalement localisé dans l'appareil circulatoire avec une distribution extravasculaire limitée.

Métabolisme : En tant qu'anticorps monoclonal IgG1 κ , le siltuximab est probablement métabolisé de la même manière que toute autre IgG endogène (dégradée en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques), et il est soumis à une élimination similaire.

Excrétion : Aucune étude formelle n'a été menée.

Populations particulières et états pathologiques

Population pédiatrique : L'innocuité et l'efficacité du siltuximab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Population gériatrique : Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus (7 %) était insuffisant dans les études cliniques pour déterminer l'effet de l'âge sur l'efficacité dans la population de sujets atteints de MCM. Dans les études cliniques, on n'a observé aucune différence pharmacocinétique majeure liée à l'âge ni aucune différence du profil d'innocuité, mais on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Sexe : Aucun effet clinique sur la clairance du siltuximab n'a été observé dans les analyses pharmacocinétiques de population.

Origine ethnique : Aucun effet clinique sur la clairance du siltuximab n'a été observé dans l'analyse pharmacocinétique de population.

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle portant sur le siltuximab n'a été effectuée auprès de sujets ayant une atteinte hépatique. Pour les sujets dont le taux d'alanine transaminase initial était de 0,1 à 3,7 fois supérieur à la limite supérieure de la normale, dont le taux de bilirubine initial était compris entre 1,71 et 42,75 mg/dL et dont le taux d'albumine initial était

compris entre 1,5 et 5,8 g/dL, aucun effet significatif n'a été observé sur le profil pharmacocinétique du siltuximab.

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle portant sur le siltuximab n'a été effectuée auprès de sujets ayant une atteinte rénale. Pour les sujets dont la clairance de la créatinine initiale était de 12 mL/min ou plus, aucun effet significatif sur le profil pharmacocinétique du siltuximab n'a été observé. De plus, il n'y a pas eu de différence significative du profil pharmacocinétique chez les sujets dont la fonction rénale était normale ou ceux qui présentaient une insuffisance rénale de stade 2 ou de stade 3.

Polymorphisme génétique : Aucune étude formelle n'a été menée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

SYLVANT™ (siltuximab) doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas utiliser SYLVANT™ après la date de péremption indiquée sur la boîte et la fiole. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque fiole de SYLVANT™ (siltuximab) de 8 mL ou de 30 mL est présentée dans une boîte. SYLVANT™ est fourni dans une boîte contenant une (1) fiole.

Pour le format de 100 mg :

Le produit est fourni (sous forme posologique lyophilisée stérile à usage unique) dans une fiole en verre de type 1 de 8 mL avec un bouchon en élastomère et un sceau en aluminium avec capsule détachable.

Pour le format de 400 mg :

Le produit est fourni (sous forme posologique lyophilisée stérile à usage unique) dans une fiole en verre de type 1 de 30 mL avec un bouchon en élastomère et un sceau en aluminium avec capsule détachable.

Les ingrédients non médicinaux sont : L-histidine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 et sucrose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : siltuximab

Nom chimique : Anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) de type IgG1 κ

Propriétés physicochimiques : Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) de type IgG1 κ qui se lie spécifiquement à l'IL-6 humaine avec une forte affinité et empêche son interaction avec le récepteur de l'IL-6, la glycoprotéine (GP) 80. L'anticorps chimérique contient la région variable d'un anticorps monoclonal murin anti-humain de l'IL-6 et la région constante d'une molécule d'immunoglobuline gamma (IgG) de type 1 humaine.

Une préparation lyophilisée contient du siltuximab à un pH de 4,9 à 5,6 après reconstitution de la substance lyophile.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie

Tableau 2.1 : Résumé des données démographiques des patients ayant pris part aux études cliniques portant sur la maladie de Castleman multicentrique

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Race	Sexe
Étude 1 : CNTO328-MCD2001	Étude de phase II randomisée, à double insu et contrôlée par placebo	11 mg/kg toutes les 3 semaines; Perfusion intraveineuse; Durée moyenne du traitement, siltuximab : 424 jours (É-T : 272)	n = 79	45,5 (20 à 78) ans	48 % Asiatique 39 % Blanche	Hommes : 65,8 % Femmes : 34,2 %
Étude 2 : C0328T03	Étude de phase I de détermination de la dose, ouverte et non randomisée	2,8 à 11 mg/kg, de chaque semaine à toutes les trois semaines; Perfusion intraveineuse; Durée : 3 à 7 administrations	n = 67 Patients atteints de MCM recevant la dose de 11 mg/kg : 16 (24 %)	54,4 (18 à 80) ans	79,1 % Blanche 14,9 % Noire 6 % Asiatique	Hommes : 51,4 % Femmes : 48,6 %

Étude 1

Une étude de phase II, multinationale, randomisée (selon un rapport de 2:1) à double insu et contrôlée par placebo a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de SYLVANT™ (siltuximab) (11 mg/kg toutes les 3 semaines) comparativement au placebo en association avec les meilleurs soins de soutien (MSS) chez des patients atteints de MCM. Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'échec du traitement (défini comme une progression de la maladie déterminée par une augmentation des symptômes, une progression observée à l'imagerie ou une détérioration de l'indice de performance), l'arrêt du traitement, le retrait de l'étude, la survenue d'effets toxiques inacceptables, ou jusqu'à la 48^e semaine suivant le début de l'étude pour le dernier des sujets, selon ce qui arrivait en premier. Au total, 79 patients atteints de MCM symptomatique ont été randomisés et traités. Le Tableau 2.2 présente les caractéristiques démographiques des patients et les données initiales de l'Étude 1.

Tableau 2.2 : Caractéristiques démographiques des patients et données initiales

	SYLVANT™ + MSS n = 53	Placebo + MSS n= 26
Âge médian, ans (fourchette)	47,0 (20 à 74)	48,0 (27 à 78)
Sexe, n (%)		
Hommes	30 (56,6)	22 (84,6)
Femmes	23 (43,4)	4 (15,4)
Race, n (%)		
Blanche	19 (35,8)	12 (46,2)
Noire	3 (5,7)	0
Asiatique	27 (50,9)	11 (42,3)
Poids moyen, kg (fourchette)	67,0 (42,0 à 111,4)	70,2 (47,5 à 121,2)
Sous-type histologique déterminé par un examen de la pathologie central, n (%)	Hyalino-vasculaire : 18 (34,0) Plasmocytaire : 13 (24,5) Mixte : 22 (41,5)	Hyalino-vasculaire : 8 (30,8) Plasmocytaire : 5 (19,2) Mixte : 13 (50,0)
Signes et symptômes associés à la MCM au début, n (%)		
6 à 10 symptômes	16 (30,2)	15 (57,7)
> 10 symptômes	6 (11,3)	4 (15,4)
Signes et symptômes associés à la MCM selon le grade NCI-CTCAE, n (%)		
Grade 1	22 (41,5)	7 (26,9)
Grade 2	21 (39,6)	14 (53,8)
Grade 3	10 (18,9)	4 (15,4)
Grade 4	0	1 (3,8)
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
0	24 (45,3)	9 (34,6)
1	18 (34,0)	8 (30,8)
2	4 (7,5)	4 (15,4)
3	4 (7,5)	1 (3,8)
> 3	3 (5,7)	4 (15,4)
Utilisation de corticostéroïdes au moment de la randomisation, n (%)		
Oui	16 (30,2)	8 (30,8)
Non	37 (69,8)	18 (69,2)

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse tumorale et symptomatique durable, définie comme une réponse tumorale (réponse partielle et réponse complète selon les critères de réponse modifiés concernant le lymphome malin du groupe de travail international [*modified International Working Group response criteria for malignant lymphoma*]) évaluée par un examen indépendant et la résolution complète ou la stabilisation de symptômes de MCM recueillis de manière prospective. Trente-quatre signes et symptômes liés à la MCM et préalablement identifiés ont été recueillis et classés selon NCI-CTCAE (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 4 par des investigateurs. Une réponse durable a été définie comme une réponse tumorale et symptomatique qui a duré un minimum de 18 semaines sans échec du traitement.

L'Étude 1 a montré que le groupe SYLVANT™ a présenté une amélioration statistiquement significative du taux de réponse symptomatique et tumorale durable évalué de façon indépendante par rapport au groupe placebo (34 % comparativement à 0 %, respectivement; IC à 95 % : 11,1, 54,8; $p = 0,0012$).

Le Tableau 2.3 résume les principaux résultats sur l'efficacité de l'Étude 1.

Tableau 2.3 : Critères d'évaluation de l'efficacité de l'Étude 1

Critères d'évaluation de l'efficacité	SYLVANT™ + MSS	Placebo + MSS	Valeur p^a
Principal critère d'évaluation de l'efficacité			
Réponse tumorale et symptomatique durable (examen indépendant)	18/53 (34,0 %)	0/26 (0 %)	0,0012
Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité			
Meilleure réponse tumorale (examen indépendant)	20/53 (37,7 %)	1/26 (3,8 %)	
Délai médian avant l'échec du traitement	Non atteint	134 jours	

^a Ajustée pour tenir compte de l'utilisation de corticostéroïdes au moment de la randomisation.

^b S.O. = « sans objet »; comme il n'y avait pas de sujets ayant obtenu une réponse dans le groupe placebo, la durée est sans objet.

La réponse du taux d'hémoglobine était définie comme une variation de 15 g/L ou plus entre le début de l'étude et la semaine 13. Dans la population dont la réponse était évaluable, 61,3 % (19/31) des sujets traités par siltuximab ont présenté une augmentation d'au moins 15 g/L du taux d'hémoglobine à la semaine 13, comparativement à 0 % dans le groupe placebo.

Le taux de survie à un an était de 100 % dans le groupe SYLVANT™ et de 92 % dans le groupe placebo. Les données sur la survie globale n'étaient pas complètes au moment de l'analyse.

Analyses de sous-groupes

Les critères d'évaluation principaux dans les divers sous-groupes comprenant l'âge (< 65 ans et ≥ 65 ans); la race (Blancs et non-Blancs); la région (Amérique du Nord, Europe et Asie-Pacifique); l'utilisation de corticostéroïdes au départ (oui ou non); le traitement antérieur (oui ou non); et l'histologie de la MCM (histologie plasmocytaire et mixte) ont systématiquement montré que l'effet du traitement était en faveur des patients sous SYLVANT™, sauf pour le fait

qu'aucun des patients du sous-groupe histologique hyalino-vasculaire n'a obtenu de réponse tumorale et symptomatique durable. Toutefois, un effet thérapeutique constant en faveur des patients traités par SYLVANT™ pour les critères d'évaluations secondaires a été mis en évidence dans le sous-groupe hyalino-vasculaire soit : meilleure réponse tumorale et délai médian avant l'échec du traitement.

Étude 2

En plus de l'Étude 1, nous disposons des données chez des patients atteints de la maladie de Castleman provenant d'une étude de phase I à un seul groupe (Étude 2). Dans le cadre de cette étude, 16 des 37 patients atteints de MCM ont reçu une dose de 11 mg/kg toutes les 3 semaines. Chez les 16 patients atteints de MCM ayant reçu la dose de 11 mg/kg toutes les 3 semaines pendant une période médiane de 92 semaines (fourchette de 8,1 à 252,3 semaines), le taux global de réponse tumorale évalué par examen indépendant était de 43,8 % avec 6,3 % de réponse complète. Onze de ces patients ont participé à une étude de prolongation à long terme et ont été traités pendant une période médiane de 68 mois (fourchette de 40,9 à 85,1 mois). Toutes les réponses tumorales ont duré pendant plus de 18 semaines.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique clinique

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée et un modèle à deux compartiments a décrit l'évolution dans le temps de la concentration sérique de siltuximab après plusieurs administrations intraveineuses (i.v.) chez 378 sujets atteints de maladie de Castleman multicentrique (MCM), de maladie de Castleman (MC), de carcinome rénal, de lymphome non hodgkinien (LNH), de myélome multiple (MM), de cancer de la prostate, de cancer de l'ovaire, et de myélome multiple indolent (MMI) qui avaient reçu le siltuximab en monothérapie à des doses allant de 0,9 à 15 mg/kg.

Le poids corporel avait une incidence statistiquement significative sur tous les paramètres pharmacocinétiques du siltuximab (CL [clairance totale], VC [volume de distribution central], Q [clairance de distribution] et VP [volume de distribution périphérique]) et était la seule covariable d'importance clinique du modèle. Cette constatation vient appuyer une stratégie d'établissement de la posologie de siltuximab en fonction du poids.

Aucune étude formelle sur le siltuximab n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine (ClCr) initiale a servi d'indicateur de la fonction rénale. La ClCr n'était pas significative et ne justifie donc pas un ajustement de la dose. Par conséquent, on n'a pas supposé que la ClCr initiale avait un effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques du siltuximab chez les sujets dont les valeurs de ClCr calculées étaient de 12 mL/min ou plus.

Aucune étude formelle sur le siltuximab n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans les analyses pharmacocinétiques de population, les taux initiaux d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aspartate transaminase (ALAT) et d'albumine ont été pris en compte dans l'évaluation des covariables sur la clairance. Compte tenu de la forte corrélation entre les taux d'ASAT et d'ALAT, le taux d'ASAT n'a pas été évalué comme covariable dans

l'analyse pharmacocinétique de population. Pour les sujets ayant un taux d'ALAT initial compris entre 0,1 et 3,7 U/L x LSN (limite supérieure de la normale), aucun effet d'importance clinique n'a été observé sur la pharmacocinétique du siltuximab. En outre, pour les sujets ayant un taux d'albumine initial compris entre 1,5 et 5,8 g/dL et un taux de bilirubine initial compris entre 1,71 et 42,75 mg/dL, aucun effet d'importance clinique n'a été observé sur le profil pharmacocinétique du siltuximab. La pertinence clinique des analyses pharmacocinétiques de populations doit cependant être évaluée en même temps que les données cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Le siltuximab n'a pas fait l'objet d'études cliniques portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses.

Le Tableau 2.4 ci-dessous présente les estimations des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab basées sur des analyses non compartimentales tirées de l'étude CNTO328MCD2001.

Tableau 2.4 : Résumé des estimations des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab; sujets évaluable en fonction des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab (étude CNTO328MCD2001)

	Siltuximab + MSS
Sujets évaluable en fonction des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab ^a	66
ASC _(0-t) (µg.jour/mL)	
n	66
Moyenne (É.-T.)	1 643,24 (662,488)
Coefficient de variation	40,3 %
Moyenne géométrique	1 515,92
Médiane	1 452,98
Fourchette	(637,6; 3 198,0)
C _{max} (µg/mL)	
n	66
Moyenne (É.-T.)	250,06 (118,423)
Coefficient de variation	47,4 %
Moyenne géométrique	233,47
Médiane	227,37
Fourchette	(116,1; 1 015,1)
ASC _{inf} (µg.jour/mL)	
n	60
Moyenne (É.-T.)	2 266,36 (1 126,162)
Coefficient de variation	49,7 %
Moyenne géométrique	2 015,18
Médiane	1 821,99
Fourchette	(726,4; 4 827,4)
Clairance (mL/jour/kg)	
n	60
Moyenne (É.-T.)	6,14 (2,961)
Coefficient de variation	48,2 %
Moyenne géométrique	5,48
Médiane	6,07
Fourchette	(2,3; 15,2)

Tableau 2.4 : Résumé des estimations des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab; sujets évaluable en fonction des paramètres pharmacocinétiques du siltuximab (étude CNTO328MCD2001)

		Siltuximab + MSS
Concentrations sériques minimales (µg/mL) ^b		
Cycle 3, Jour 1, avant la perfusion		
n		64
Moyenne (É.-T.)		53,15 (35,239)
Médiane		39,62
Fourchette		(6,9; 130,5)
Cycle 6, Jour 1, avant la perfusion		
n		60
Moyenne (É.-T.)		84,12 (65,631)
Médiane		68,22
Fourchette		(6,6; 275,0)
Cycle 9, Jour 1, avant la perfusion		
n		51
Moyenne (É.-T.)		93,95 (66,562)
Médiane		72,99
Fourchette		(12,9; 257,3)

^a Pour être évaluable en fonction des paramètres pharmacocinétiques, les sujets devaient compter à leur dossier 1 concentration pharmacocinétique mesurable après le traitement.

^bInclut les sujets étant passés du groupe placebo au groupe siltuximab.

Pharmacodynamie clinique

La suppression rapide et soutenue des taux de protéine C-réactive (PCR) sérique (un marqueur de la bioactivité de l'interleukine-6 [IL-6]) chez les sujets atteints de MCM a été observée uniquement dans le groupe recevant le siltuximab (et non dans le groupe placebo) dans le cadre de l'étude CNTO328MCD2001, ce qui indique une neutralisation *in vivo* de la bioactivité de l'IL-6. La suppression de la PCR chez les sujets atteints de MCM recevant du siltuximab dérivé de cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) dans le cadre de l'étude MCD2001 concordait avec celle qui a été observée chez les sujets atteints de MCM recevant du siltuximab dérivé de Sp2/0 dans le cadre d'une étude antérieure (C0328T03, cohorte 7b) à la dose cible. Chez les sujets atteints de MC traités à la dose cible de 11 mg/kg toutes les 3 semaines dans le cadre de l'étude C0328T03, la diminution des taux de PCR systémiques était plus importante que chez ceux recevant la dose de 8,3 mg/kg toutes les 3 semaines, ce qui confirme les observations relatives à l'efficacité clinique. De plus, la suppression rapide et soutenue de la PCR observée avec une dose de 11 mg/kg toutes les 3 semaines a également été observée avec une dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines chez des sujets présentant des tumeurs solides. Ces résultats indiquent qu'à la dose cible de 11 mg/kg toutes les 3 semaines, l'IL-6 bioactive est supprimée de façon adéquate. Une forte variabilité entre sujets des taux d'IL-6 systémiques a été observée dans le cadre de l'étude MCD2001 (sous forme de complexes ou non), qui n'étaient pas prédictifs de la réponse clinique (réponse tumorale et symptomatique durable ou réponse tumorale durable). La mesure des concentrations d'IL-6 sérique pendant le traitement ne peut pas servir de marqueur pharmacodynamique, car les complexes siltuximab-anticorps neutralisé-IL-6 interfèrent avec les méthodes immunologiques actuelles employées pour la quantification de l'IL-6.

TOXICOLOGIE

Le Tableau 2.5 présente un résumé des études de toxicologie.

Tableau 2.5 : Études de toxicologie non cliniques

Description de l'étude (numéro de l'étude)	Espèce/souche ou tissu/lignée cellulaire	Dose/concentration/véhicule ^a	Voie/durée de l'administration	Groupe : nombre/sexe	Résultats remarquables	BPL
Toxicité à doses répétées						
Étude de toxicité à doses répétées (T-2009-025)	Souris	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 40 et 100 mg/kg	s.c. ou i.v., doses administrées toutes les sem. ou toutes les 2 sem. pendant 1 mois	9 femelles/groupe (8 groupes en tout)	Aucun effet indésirable lié au traitement; toutes les doses ont été bien tolérées quel qu'ait été la voie d'administration et ont procuré une exposition systémique soutenue.	Non
Étude de toxicité à doses répétées (T-2002-007)	Macaques de Buffon	Siltuximab à 0, 9,2 mg/kg ou 46 mg/kg	i.v./une fois par sem. x 13 sem., perfusion de 2 heures	8/sexe/groupe	Les macaques ont été exposés de façon importante au siltuximab. Le traitement a été bien toléré. Diminution statistiquement significative des titres en IgG contre l'hémocyanine de patelle à 46 mg/kg, diminution des centres germinatifs de la rate. Légère irritation de la paroi de la veine au point d'injection.	Oui
Étude de détermination de la dose (T-2002-008)	Macaques de Buffon	Schéma clinique standard d'IL-2 à fortes doses de 600 000, 850 000 ou 1 000 000 unités/kg	Perfusion i.v. de 15 minutes toutes les 8 heures jusqu'à un maximum de 14 doses pour chaque période	2 femelles/groupe	Dose de 1 000 000 unités/kg d'IL-2 identifiée comme la dose maximale tolérée.	Non
Étude sur l'association avec l'IL-2 (T-2002-010)	Macaques de Buffon	Schéma clinique standard d'IL-2 à fortes doses (1 000 000 unités/kg) Siltuximab à 0, 9,2 mg/kg ou 46 mg/kg	IL-2 (3 fois par jour pendant 5 jours avec intervalle de repos de 9 jours suivi par un deuxième cycle de 5 jours de traitement) en association avec le siltuximab (i.v. hebdomadaire x 13 sem., perfusions de 2 heures)	8/sexe/groupe	Les effets toxiques, y compris la mortalité, ont été limités aux macaques recevant l'IL-2. Il n'y avait pas de différences de toxicité entre les macaques recevant l'IL-2 seule et l'IL-2 en association avec le siltuximab.	Oui
Étude de toxicité à doses répétées (T-2003-010)	Macaques de Buffon	Siltuximab à 0, 9,2 mg/kg ou 46 mg/kg	i.v./une fois par sem. x 26 sem., perfusion de	5/sexe/groupe	Les macaques ont été exposés de façon importante au siltuximab. Le traitement a été bien toléré. Diminution statistiquement significative des titres en	Oui

Tableau 2.5 : Études de toxicologie non cliniques

Description de l'étude (numéro de l'étude)	Espèce/souche ou tissu/lignée cellulaire	Dose/concentration/véhicule ^a	Voie/durée de l'administration	Groupe : nombre/sexe	Résultats remarquables	BPL
			2 heures		IgG et en IgM contre l'hémocyanine de patelle à 9,2 mg/kg ou 46 mg/kg, mais absence de résultats pathologiques dans les organes lymphoïdes, y compris la rate.	
Toxicité sur la reproduction et le développement						
Fertilité mâle (T-2010-033)	Souris	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 0, 40 et 100 mg/kg	s.c. hebdomadaire commençant 28 jours avant la cohabitation, pendant toute la cohabitation (maximum 17 jours), et continuant jusqu'au jour précédant le sacrifice (pendant un maximum de 7 sem.)	25/groupe	Aucun effet sur la fertilité des mâles. DSENO à 100 mg/kg chez les pères. DSENO à 100 mg/kg pour l'appareil reproducteur des mâles.	Oui
Fertilité femelle (T-2010-032)	Souris	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 0, 40 et 100 mg/kg	s.c. hebdomadaire commençant 15 jours avant la cohabitation, pendant toute la cohabitation (maximum 14 jours), et aux jours 0 et 6 de gestation présumée (jusqu'à 5 doses).	25/groupe	Aucun effet sur la fertilité des femelles. DSENO à 100 mg/kg chez les mères. DSENO à 100 mg/kg pour l'appareil reproducteur des femelles.	Oui
Développement embryo-fœtal (T-2005-036)	Macaques de Buffon	Siltuximab à 0, 9,2 mg/kg ou 46 mg/kg	Perfusions i.v. une fois par semaine du JG 20 au jour 118	15 femelles/groupe	Il n'y a pas eu de cas d'avortement ni de mort embryo-fœtale considéré comme attribuable au traitement par siltuximab. Formation viscérale et squelettique normale.	Oui
Développement prénatal et postnatal, y	Macaques de Buffon	CNTO 136 ^c (anticorps monoclonal de	i.v. hebdomadaire du JG 20 au JG 167 (total de 22 doses)		Il n'y a pas eu d'avortement ni de mort embryo-fœtale considéré comme attribuable au traitement par CNTO 136, et CNTO 136 n'a pas compromis	Oui

Tableau 2.5 : Études de toxicologie non cliniques

Description de l'étude (numéro de l'étude)	Espèce/souche ou tissu/lignée cellulaire	Dose/concentration/véhicule ^a	Voie/durée de l'administration	Groupe : nombre/sexe	Résultats remarquables	BPL
compris la fonction maternelle (T-2010-018)		l'IgG1κ humanisé) à 0, 10 et 50 mg/kg			le développement normal des nouveau-nés exposés <i>in utero</i> , notamment la capacité de développer une réponse immunitaire contre l'antigène étranger. DSENO chez la mère et le nouveau-né à : 50 mg/kg.	
Autre toxicité						
Surveillance immunitaire des tumeurs (BTTR023)	Souris/C3H/HeN	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 0, 0,1, 1, 10, 40 ou 100 mg/kg	s.c. tous les 2 à 8 jours du jour 1 au jour 22 ou 23 (cellules tumorales SCC VII injectées au jour 5)	12/groupe	Aucun effet sur la croissance de la tumeur primitive de SCC VII. Aucun effet sur la migration des cellules de SCC VII marquées à Qdot®. Augmentation des métastases des cellules SCC VII dans le ganglion lymphatique poplité aux doses de 1, 10, 40 et 100 mg/kg (mais pas à 0,1 mg/kg). Aucun effet sur les populations de cellules immunitaires dans le ganglion lymphatique poplité.	Non
Surveillance immunitaire des tumeurs (BTTR024)	Souris/C3H/HeN	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 0, 10, 40 ou 100 mg/kg	s.c. les jours 1 et 4 (cellules tumorales SCC VII injectées le jour 5)	12/groupe	Diminution de la colonisation des cellules tumorales SCC VII dans les poumons.	Non
Surveillance immunitaire des tumeurs (BTTR025)	Souris/C3H/HeN	CNTO 345 ^b (anticorps monoclonal anti-IL-6 murin) à 0, 10, 40 ou 100 mg/kg	s.c. les jours 8, 15 et 21 (cellules tumorales SCC VII injectées le jour 5)	12/groupe	Aucun effet sur la progression de la tumeur, l'indice de prolifération ou l'angiogenèse.	Non
Étude sur la réactivité croisée <i>in vitro</i> (T-099-001)	Macaques de Buffon et tissus humains	Siltuximab à 1,25 µg/mL et 12,5 µg/mL	S.O.	S.O.	Une coloration a été observée dans le cerveau, les cellules mononucléaires de l'intestin grêle et des amygdales, les axones des nerfs périphériques, le foie, l'épithélium amygdalien, et une coloration équivoque a été observée dans les cellules acineuses du pancréas et les pituicytes de tissus humains. Coloration spécifique dans les tissus nerveux centraux et périphériques et les cellules	Non

Tableau 2.5 : Études de toxicologie non cliniques

Description de l'étude (numéro de l'étude)	Espèce/souche ou tissu/lignée cellulaire	Dose/concentration/véhicule ^a	Voie/durée de l'administration	Groupe : nombre/sexes	Résultats remarquables	BPL
Étude sur la réactivité croisée <i>in vitro</i> (T-2002-013)	Tissus humains	Siltuximab à 1,25 µg/mL et 12,5 µg/mL	S.O.	S.O.	mononucléaires dans les ganglions lymphatiques mésentériques chez le macaque de Buffon. Dans d'autres études, on a déterminé que la coloration positive des tissus correspondait à un artefact de la procédure de biotinylation. Réactivité spécifique dans les axones du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs périphériques. Il y a eu une coloration cytoplasmique dans l'épithélium squameux de la cornée et du thymus.	Oui
Étude sur la réactivité croisée <i>in vitro</i> (T-2004-019)	Tissus humains	Siltuximab à 1,25 µg/mL et 12,5 µg/mL	S.O.	S.O.	On a déterminé que les colorations positives des tissus identifiées dans le cadre des études T-099-001 et T-2002-013 étaient un artefact de la procédure de biotinylation.	Oui
Coloration des tissus oculaires (T-2003-004)	Macaques de Buffon	Tissus oculaires d'animaux du groupe témoin Tissus oculaires d'animaux du groupe ayant reçu la dose de 46 mg/kg de siltuximab	S.O.	S.O.	L'anticorps témoin négatif n'a pas coloré les tissus oculaires des animaux du groupe témoin. Le siltuximab n'a pas coloré (ne s'est pas fixé sur) l'épithélium squameux de la cornée.	Oui

^a Solution saline stérile tamponnée au phosphate (pH 7,4) utilisée comme véhicule, sauf indication contraire.

^b Des études ont été menées avec CNTO 345, un anticorps monoclonal anti-IL-6 murin de substitution.

^c Des études ont été menées avec CNTO 136, un anticorps monoclonal de l'IgGκ humanisé dérivé du siltuximab qui se lie à l'IL-6 humaine et des macaques de Buffon et la neutralise.

JG = jour de gestation; Ig = immunoglobuline; IL = interleukine; i.v. = intraveineuse; S.O. = sans objet; DSENO = dose sans effet nocif observé; s.c. = sous-cutané; SCC = squamous cell carcinoma (carcinome épidermoïde); BPL = bonnes pratiques de laboratoire

RÉFÉRENCES

Wong RS, Casper C, Munshi N, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with multicentric Castleman's disease. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2013. Abstract 505.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

PrSYLVANT™
siltuximab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir SYLVANT™ et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur SYLVANT™ sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on SYLVANT™?

- SYLVANT™ est un médicament délivré sur ordonnance utilisé pour traiter la maladie de Castleman multicentrique chez les adultes qui ne sont pas infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH, virus responsable du sida) ni par l'herpès-virus humain 8 (HHV-8).
- La maladie de Castleman multicentrique provoque la formation de masses non cancéreuses (tumeurs bénignes) dans les ganglions lymphatiques. Vous pouvez également vous sentir faible ou fatigué, être fiévreux ou transpirer beaucoup, surtout la nuit, ressentir des fourmillements, des sensations de brûlure ou de la faiblesse dans les bras ou les jambes ou perdre l'appétit.

Comment SYLVANT™ agit-il?

SYLVANT™ bloque l'action d'une protéine particulière appelée « interleukine-6 », qui peut causer de l'inflammation. Le fait de bloquer cette protéine aide à réduire la taille des ganglions touchés.

Quels sont les ingrédients de SYLVANT™?

Ingrédient médicamenteux : siltuximab.

Ingrédients non médicinaux : L-histidine et monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 80 et sucrose.

Sous quelle forme se présente SYLVANT™?

Poudre lyophilisée en fioles contenant 100 mg ou 400 mg de siltuximab.

SYLVANT™ ne doit pas être utilisé si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique grave à SYLVANT™ ou à l'un des autres ingrédients de SYLVANT™. Des réactions allergiques peuvent se produire avec SYLVANT™, tout comme avec d'autres médicaments similaires.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir SYLVANT™. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une infection. SYLVANT™ peut réduire votre capacité de percevoir ou de combattre les infections. Celles-ci pourraient s'aggraver et devenir, par exemple, une pneumonie ou un empoisonnement du sang (aussi appelé « septicémie »). Informez immédiatement votre médecin de tout symptôme d'infection pendant votre traitement par SYLVANT™, y compris une toux ou des symptômes qui ressemblent à ceux de la grippe; si vous vous sentez fatigué ou que vous ne vous sentez pas bien; si votre peau est rouge, chaude ou douloureuse; si vous avez de la fièvre;
- vous avez une infection par le VIH (sida) ou par le HHV-8. Avant d'entreprendre le traitement par SYLVANT™, votre médecin procèdera à des tests pour confirmer que vous n'avez contracté ni l'un ni l'autre de ces virus;
- vous avez des antécédents de maladie gastrique ou intestinale, comme des ulcères, une diverticulite ou une colite (maladie de Crohn). Plusieurs patients qui n'étaient pas atteints de la maladie de Castelman, mais qui recevaient un traitement par SYLVANT™, ont présenté un effet indésirable grave appelé perforation de l'intestin (formation d'un trou dans la paroi de l'intestin);
- vous devez recevoir un vaccin prochainement. SYLVANT™ peut interférer avec certains vaccins. Votre médecin pourra vous administrer certains vaccins recommandés avant le début de votre traitement par SYLVANT™;
- vous avez des taux élevés de gras dans le sang (taux élevés de cholestérol ou de triglycérides). SYLVANT™ peut entraîner une hausse du taux de cholestérol ou de triglycérides ou interagir avec les médicaments utilisés pour corriger ces taux élevés. Votre médecin peut vous prescrire un médicament qui contribuera à traiter ce problème;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par SYLVANT™ et pendant les trois mois qui suivent la fin du traitement par SYLVANT™. Les enfants nés de mères traitées par SYLVANT™ sont plus susceptibles d'avoir des infections; vous devez parler avec votre médecin avant que votre enfant reçoive des vaccins à virus vivants. Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez de le devenir, consultez votre médecin pour discuter de l'arrêt de votre traitement par SYLVANT™. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins les 3 mois qui suivent la fin du traitement par SYLVANT™;
- vous prenez la pilule anticonceptionnelle ou vous suivez un traitement hormonal de substitution. SYLVANT™ peut réduire l'efficacité des traitements hormonaux, y compris la pilule anticonceptionnelle, et vous pourriez devenir enceinte même si vous n'oubliez pas de prendre vos pilules. Vous devez utiliser une méthode additionnelle de contraception pendant le traitement et pendant au moins les 3 mois qui suivent la fin du traitement par SYLVANT™;
- vous êtes un homme traité par SYLVANT™ et avez une partenaire sexuelle; vous et votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins les 3 mois qui suivent la fin du traitement par SYLVANT™;
- vous allaitez ou vous envisagez de le faire. On ignore si SYLVANT™ passe dans le lait maternel, mais l'enfant allaité pourrait présenter un risque accru d'infections. En consultation avec votre médecin, vous devrez choisir entre l'allaitement ou un traitement par SYLVANT™;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à ses ingrédients;
- vous avez de l'hypertension (tension artérielle élevée);
- vous avez un nombre élevé de globules rouges dans le sang;
- vous avez de nouveaux problèmes de santé ou si l'un de vos problèmes existants s'aggrave.

Réactions allergiques

Avisez immédiatement votre médecin si vous avez une réaction allergique grave pendant ou après la perfusion. Les signes d'une telle réaction peuvent être : difficulté à respirer, serrement dans la poitrine, respiration sifflante, étourdissements importants ou sensation marquée de tête légère, enflure des lèvres ou éruption cutanée.

Infections

Le traitement par SYLVANT™ pourrait augmenter votre risque de contracter une infection. Ces infections peuvent être graves, comme une pneumonie ou un empoisonnement du sang (aussi appelé « septicémie »). Avisez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes d'infection pendant le traitement par SYLVANT™. Les signes d'une infection peuvent être :

- toux;
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe;
- sensation de malaise général;
- peau rouge ou chaude;
- fièvre.

Votre médecin pourrait décider d'arrêter immédiatement votre traitement par SYLVANT™.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Recevoir SYLVANT™ en même temps que certains autres médicaments peut augmenter ou diminuer leurs effets, ou causer des effets secondaires. Les produits ou traitements ci-dessous pourraient interagir avec SYLVANT™ :

- la théophylline (utilisée pour traiter l'asthme);
- la warfarine (utilisée pour empêcher le sang de coaguler ou pour éclaircir le sang);
- les statines, comme l'atorvastatine (utilisées dans les cas de taux élevé de cholestérol);
- la cyclosporine (utilisée chez les personnes qui ont reçu des greffes d'organes);
- les traitements hormonaux, y compris la pilule anticonceptionnelle.

Votre médecin vous dira si vous pouvez continuer à prendre ces médicaments, ou s'il faut en réduire la dose.

En cas de doute sur les interactions entre médicaments, parlez à votre médecin ou votre pharmacien avant de recevoir SYLVANT™.

Comment prendre SYLVANT™?

SYLVANT™ vous sera administré par votre médecin ou un membre du personnel infirmier à l'hôpital ou dans une clinique. SYLVANT™ est administré par perfusion intraveineuse lente (goutte-à-goutte dans une veine, généralement de votre bras), pendant une heure. Tout au long de la perfusion de SYLVANT™, vous serez surveillé afin de déceler l'apparition d'effets secondaires.

Dose habituelle

La dose de SYLVANT™ est déterminée en fonction du poids corporel et est habituellement de 11 mg par kilogramme. Votre médecin ajustera peut-être votre dose.

Surdose

Comme ce médicament vous sera administré par votre médecin ou par un membre du personnel infirmier, il est peu probable que vous en receviez trop. Il n'y a pas d'effets secondaires connus associés à une surdose de SYLVANT™.

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de SYLVANT™, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez ou ne venez pas à votre rendez-vous pour votre administration de SYLVANT™, prenez un autre rendez-vous dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SYLVANT™?

Lors d'un traitement par SYLVANT™, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de SYLVANT™ les plus fréquents comprennent les infections, les rhumes, les démangeaisons et les éruptions cutanées.

D'autres effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) comprennent :

- diminution du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie), ce qui peut diminuer la capacité de votre organisme à combattre les infections;
- diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie), ce qui peut entraîner plus facilement des saignements et des ecchymoses (bleus);
- taux élevés de gras dans le sang (cholestérol et triglycérides);
- résultats anormaux aux tests de la fonction rénale;
- enflure des bras, des jambes, du cou ou du visage;
- tension artérielle élevée;
- tension artérielle basse;
- rhume;
- douleur ou gêne à l'estomac;
- prise de poids.

D'autres effets secondaires graves pourraient également survenir; ils sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<p>Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)</p> <p>Des réactions allergiques peuvent survenir avec SYLVANT™, tout comme avec d'autres médicaments similaires. Avisez immédiatement votre médecin si vous remarquez des signes de réaction allergique grave (hypersensibilité), comme de la difficulté à avaler, une respiration sifflante, des étourdissements ou une sensation de tête légère, de l'urticaire, ou une enflure des lèvres, de la langue ou de la bouche. Si l'un ou l'autre de ces événements survient, l'administration de SYLVANT™ pourrait être arrêtée immédiatement et vous devrez peut-être recevoir un traitement d'urgence.</p> <p>Tension artérielle élevée. Vous pouvez ne ressentir aucun symptôme, ou vous pouvez souffrir de maux de tête ou de vision trouble ou double.</p> <p>Éruption cutanée</p>		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>
<p>Rares (pouvant toucher moins de 1 % des patients)</p> <p>Fièvre, tendance à saigner ou à avoir facilement des bleus</p> <p>Douleur à l'estomac, présence de sang dans les selles</p>		<p>✓</p> <p>✓</p>	<p>✓</p> <p>✓</p>

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet® (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais);
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais)
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet®, à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez SYLVANT™ au réfrigérateur. SYLVANT™ ne doit pas être utilisé après la date de péremption figurant sur l'étiquette et la boîte, même s'il est conservé correctement.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur SYLVANT™ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fr.php>), sur le site du fabricant (<http://www.janssen.ca>), ou en téléphonant au 1-800-567-3331 ou au 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Janssen Inc.

Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : janvier 2016