

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### 150 mg otopina za injekciju

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).  
Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

### 200 mg otopina za injekciju

Jedna jednodozna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).  
Jedna jednodozna napunjena brizgalica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

Sarilumab je humano monoklonsko protutijelo selektivno za receptor interleukina-6 (IL-6), koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blijedo žuta sterilna otopina, čija pH vrijednost iznosi približno 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kevzara je u kombinaciji s metotreksatom (MTX) indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) ili koji nisu podnosili takve lijekove. Kevzara se može primjenjivati i kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada liječenje MTX-om nije prikladno (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa. Bolesnicima liječenima lijekom Kevzara treba dati karticu s upozorenjima za bolesnika.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka Kevzara iznosi 200 mg jedanput svaka 2 tjedna, a primjenjuje se supkutanom injekcijom.

Smanjenje doze s 200 mg jedanput svaka 2 tjedna na 150 mg jedanput svaka 2 tjedna preporučuje se za zbrinjavanje neutropenije, trombocitopenije i povišenih vrijednosti jetrenih enzima.

*Prilagodba doze:*

Potrebno je odgoditi primjenu lijeka Kevzara u bolesnika u kojih se razvije ozbiljna infekcija, sve dok se ona ne stavi pod kontrolu.

Ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Kevzara u bolesnika s niskim brojem neutrofila, tj. apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od  $2 \times 10^9/l$ .

Ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Kevzara u bolesnika kojima je broj trombocita manji od  $150 \times 10^3/\mu l$ .

Preporučene prilagodbe doze u slučaju neutropenije, trombocitopenije ili povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8):

<b>Nizak apsolutni broj neutrofila</b> (vidjeti dio 5.1)	
<b>Laboratorijska vrijednost (stanice <math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Preporuka</b>
ABN iznad 1	Treba zadržati dosadašnju dozu lijeka Kevzara.
ABN 0,5 – 1	Primjenu lijeka Kevzara treba odgoditi dok vrijednost ne bude $> 1 \times 10^9/l$ . Liječenje lijekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svaka 2 tjedna, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svaka 2 tjedna ako je klinički prikladno.
ABN ispod 0,5	Liječenje lijekom Kevzara treba obustaviti.

<b>Nizak broj trombocita</b>	
<b>Laboratorijska vrijednost (stanice <math>\times 10^3/\mu l</math>)</b>	<b>Preporuka</b>
50 – 100	Primjenu lijeka Kevzara treba odgoditi dok vrijednost ne bude $> 100 \times 10^3/\mu l$ . Liječenje lijekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svaka 2 tjedna, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svaka 2 tjedna ako je klinički prikladno.
Ispod 50	Ako se potvrdi ponovljenim testiranjem, liječenje lijekom Kevzara treba obustaviti.

<b>Odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima</b>	
<b>Laboratorijska vrijednost</b>	<b>Preporuka</b>
ALT $> 1 - 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN)	Treba razmotriti klinički odgovarajuću prilagodbu doze istodobno primijenjenih DMARD-ova.
ALT $> 3 - 5 \times$ GGN	Treba odgoditi primjenu lijeka Kevzara dok vrijednost ne bude $< 3 \times$ GGN. Liječenje lijekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svaka 2 tjedna, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svaka 2 tjedna ako je klinički prikladno.
ALT $> 5 \times$ GGN	Liječenje lijekom Kevzara treba obustaviti.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti primiti dozu lijeka Kevzara, a prošlo je 3 dana ili manje od kada ju je trebao primiti, propuštenu dozu treba primijeniti što je prije moguće. Sljedeću dozu treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo 4 ili više dana otkad je bolesnik trebao primiti dozu, sljedeću dozu treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu i ne smije se primijeniti dvostruka doza.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kevzara se nije ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre:*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kevzara nisu se ispitivale u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući bolesnike sero pozitivne na virus hepatitisa B (HBV) ili virus hepatitisa C (HCV) (vidjeti dio 4.4).

##### *Starije osobe:*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija:*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kevzara u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Supkutana primjena.

Cjelokupan sadržaj (1,14 ml) napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice treba primijeniti supkutanom injekcijom. Mjesto injiciranja (abdomen, bedro i nadlaktica) treba mijenjati pri svakoj injekciji. Kevzara se ne smije se injicirati u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.

Ako zdravstveni radnik utvrdi da je to prikladno, bolesnik može samostalno injicirati lijek Kevzara ili mu ga može primijeniti skrbnik. Prije nego što počnu primjenjivati lijek, bolesnike i/ili skrbnike treba pravilno poučiti kako pripremiti i primijeniti lijek Kevzara.

Za više informacija o primjeni ovog lijeka vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Aktivne, teške infekcije (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost lijeka Kevzara

Kako bi se unaprijedila sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka treba jasno zabilježiti.

#### Ozbiljne infekcije

Tijekom liječenja lijekom Kevzara bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Budući da je incidencija infekcija općenito viša u populaciji starijih osoba, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Kevzara se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije. Prije početka liječenja lijekom Kevzara razmotrite rizike i koristi liječenja u bolesnika:

- koji imaju kroničnu ili rekurentnu infekciju
- koji imaju ozbiljne ili oportunističke infekcije u anamnezi
- koji imaju HIV infekciju
- koji imaju podležuća stanja zbog kojih mogu biti podložniji infekciji
- koji su bili izloženi tuberkulozi; ili
- koji su živjeli u područjima ili putovali u područja gdje su tuberkuloza ili mikoza endemske bolesti

Primjenu lijeka Kevzara potrebno je odgoditi ako se u bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija.

U bolesnika u kojeg se tijekom liječenja lijekom Kevzara razvije infekcija također treba odmah provesti cjelovite dijagnostičke pretrage prikladne za imunokompromitiranog bolesnika; potrebno je uvesti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i pažljivo nadzirati bolesnika.

U bolesnika koji su primali imunosupresivne lijekove za RA, uključujući lijek Kevzara, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uzrokovane bakterijskim, mikobakterijskim, invazivnim gljivičnim, virusnim ili drugim oportunističkim patogenima. Najčešće primijećene ozbiljne infekcije kod primjene lijeka Kevzara uključivale su pneumoniju i celulitis (vidjeti dio 4.8). Od oportunističkih infekcija, kod primjene lijeka Kevzara prijavljene su tuberkuloza, kandidijaza i pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. U izoliranim su slučajevima primijećene diseminirane, a ne lokalizirane infekcije u bolesnika koji su često istodobno uzimali imunosupresive poput MTX-a ili kortikosteroida, koji ih uz RA mogu dodatno učiniti podložnijima infekciji.

#### *Tuberkuloza*

Prije početka liječenja lijekom Kevzara potrebno je provesti procjenu faktora rizika za tuberkulozu i testirati bolesnike na latentnu infekciju. Bolesnike s latentnom ili aktivnom tuberkulozom treba liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije nego što se uvede Kevzara. Potrebno je razmotriti terapiju za tuberkulozu prije uvođenja lijeka Kevzara u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi provedba odgovarajućeg liječenja, kao i u bolesnika s negativnim nalazom testa na tuberkulozu koji imaju faktore rizika za tu bolest. Kada se razmatra terapija za tuberkulozu, možda bi bilo dobro konzultirati se s liječnikom koji je stručnjak za tu bolest.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma tuberkuloze, uključujući bolesnike koji su prije početka liječenja imali negativan nalaz testa na latentnu tuberkulozu.

#### *Ponovna aktivacija virusa*

Kod primjene bioloških imunosupresivnih terapija prijavljena je ponovna aktivacija virusa. U kliničkim ispitivanjima lijeka Kevzara primijećeni su slučajevi herpesa zoster. U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi ponovne aktivacije virusa hepatitisa B; međutim, bolesnici u kojih je postojao rizik od ponovne aktivacije nisu bili uključeni u ispitivanja.

#### Laboratorijski parametri

##### *Broj neutrofila*

Liječenje lijekom Kevzara bilo je povezano s višom incidencijom pada ABN-a. Pad ABN-a nije bio povezan s višom incidencijom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

- Ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Kevzara u bolesnika s niskim brojem neutrofila, tj. apsolutnim ABN-om manjim od  $2 \times 10^9/l$ . U bolesnika kojima ABN padne ispod  $0,5 \times 10^9/l$  potrebno je prekinuti liječenje lijekom Kevzara.
- Broj neutrofila treba pratiti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja, a nakon toga prema kliničkoj prosudbi. Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na ABN vrijednosti vidjeti dio 4.2.
- S obzirom na farmakodinamiku promjena ABN-a, kada se razmatra prilagodba doze u obzir treba uzeti rezultate dobivene na kraju intervala doziranja (vidjeti dio 5.1).

##### *Broj trombocita*

U kliničkim je ispitivanjima liječenje lijekom Kevzara bilo povezano s padom broja trombocita. Pad broja trombocita nije bio povezan s događajima krvarenja (vidjeti dio 4.8).

- Ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Kevzara u bolesnika kojima je broj trombocita ispod  $150 \times 10^3/\mu l$ . U bolesnika kojima broj trombocita padne ispod  $50 \times 10^3/\mu l$  potrebno je prekinuti liječenje lijekom Kevzara.
- Broj trombocita treba pratiti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja, a nakon toga prema kliničkoj prosudbi. Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na broj trombocita vidjeti dio 4.2.

### *Jetreni enzimi*

Liječenje lijekom Kevzara bilo je povezano s višom incidencijom porasta vrijednosti transaminaza. U kliničkim je ispitivanjima taj porast bio prolazan i nije doveo ni do kakvog klinički primjetnog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8). Učestalost i težina tih povišenih vrijednosti bile su povećane kada su se u kombinaciji s lijekom Kevzara primjenjivali potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. metotreksat).

Ne preporučuje se započeti liječenje lijekom Kevzara u bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza, ALT-a ili AST-a više od 1,5 x GGN. U bolesnika u kojih ALT poraste više od 5 x GGN potrebno je prekinuti liječenje lijekom Kevzara (vidjeti dio 4.2).

Vrijednosti ALT-a i AST-a treba pratiti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i zatim kontrolirati svaka 3 mjeseca nakon toga. Kada je to klinički indicirano, treba razmotriti i provedbu drugih testova funkcije jetre, kao što je određivanje vrijednosti bilirubina. Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na povišene vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2.

### *Odstupanja u vrijednostima lipida*

Vrijednosti lipida mogu biti snižene u bolesnika s kroničnom upalom. Liječenje lijekom Kevzara bilo je povezano s porastom vrijednosti lipidnih parametara kao što su LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i/ili trigliceridi (vidjeti dio 4.8).

Vrijednosti lipidnih parametara treba ocijeniti približno 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja lijekom Kevzara, a zatim ih kontrolirati u intervalima od približno 6 mjeseci.

Bolesnike treba liječiti u skladu s kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

### Gastrointestinalna perforacija

U kliničkim su ispitivanjima prijavljeni događaji gastrointestinalne perforacije, prvenstveno kao komplikacije divertikulitisa. Lijek Kevzara treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju ulceracije crijeva ili divertikulitis. Bolesnike u kojih se jave novi abdominalni simptomi, kao što je dugotrajna bol praćena vrućicom, treba procijeniti bez odgađanja (vidjeti dio 4.8).

### Zloćudne bolesti

Liječenje imunosupresivima može povećati rizik od zloćudnih bolesti. Utjecaj liječenja lijekom Kevzara na razvoj zloćudnih bolesti nije poznat, no zloćudne su bolesti prijavljene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

### Reakcije preosjetljivosti

Kod liječenja lijekom Kevzara prijavljene su reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Najčešće reakcije preosjetljivosti bile su osip na mjestu injiciranja, osip i urtikarija. Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koji simptom reakcije preosjetljivosti. Ako nastupi anafilaksija ili neka druga reakcija preosjetljivosti, primjenu lijeka Kevzara treba odmah prekinuti. Kevzara se ne smije primjenjivati u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na sarilumab (vidjeti dio 4.3).

### Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se liječenje lijekom Kevzara u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

### Cijepljenje

Treba izbjegavati istodobnu primjenu živih cjepiva kao i živih atenuiranih cjepiva tijekom liječenja lijekom Kevzara jer nije ustanovljena klinička sigurnost. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije s osobe koja je primila živo cjepivo na bolesnike koji primaju lijek Kevzara. Prije uvođenja lijeka Kevzara preporučuje se da svi bolesnici prime sva cjepiva predviđena važećim smjernicama za imunizaciju. Interval između primjene živih cjepiva i početka liječenja lijekom Kevzara treba biti u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje kod primjene imunosupresivnih lijekova (vidjeti dio 4.5).

#### Kardiovaskularni rizik

Budući da bolesnici s RA imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja, njihove faktore rizika (npr. hipertenziju, hiperlipidemiju) treba liječiti u sklopu uobičajene standardne skrbi.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Populacijske farmakokinetičke analize i usporedbe različitih ispitivanja pokazale su da istodobna primjena s MTX-om nije utjecala na izloženost sarilumabu. Ne očekuje se da će istodobna primjena sarilumaba utjecati na izloženost MTX-u; međutim, nisu prikupljeni klinički podaci. Kevzara se nije ispitivala u kombinaciji s inhibitorima Janus kinaze (JAK) ni biološkim DMARD-ovima kao što su antagonisti faktora tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*, TNF).

Različita ispitivanja *in vitro* i ograničena ispitivanja *in vivo* provedena u ljudi pokazala su da citokini i modulatori citokina mogu utjecati na ekspresiju i aktivnost specifičnih enzima citokroma (CYP) P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) i stoga mogu izmijeniti farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati tih enzima. Povišene vrijednosti interleukina-6 (IL-6) mogu smanjiti aktivnost CYP enzima u bolesnika s RA i tako povišiti razine lijeka u odnosu na ispitanike koji nemaju RA. Blokada signalizacije putem IL-6 izazvana djelovanjem antagonista IL-6R $\alpha$ , kao što je sarilumab, može neutralizirati inhibicijski učinak IL-6 i ponovno uspostaviti aktivnost CYP enzima te tako izmijeniti koncentracije lijekova.

Modulacija učinka IL-6 na CYP enzime koju uzrokuje sarilumab može biti klinički značajna za supstrate CYP enzima uskog terapijskog indeksa, čija se doza individualno prilagođava. Nakon uvođenja ili prekida liječenja lijekom Kevzara u bolesnika koji se liječe supstratom CYP enzima potrebno je kontrolirati terapijski učinak (npr. varfarina) ili koncentraciju lijeka (npr. teofilina) i po potrebi prilagoditi dozu lijeka.

Potreban je oprez u bolesnika koji započnu liječenje lijekom Kevzara dok primjenjuju supstrate enzima CYP3A4 (npr. oralne kontraceptive ili statine) jer Kevzara može neutralizirati inhibicijski učinak IL-6 i obnoviti aktivnost CYP3A4, dovodeći tako do smanjene izloženosti supstratu enzima CYP3A4 i njegove aktivnosti (vidjeti dio 5.2). Interakcija između sarilumaba i supstrata drugih CYP enzima (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) nije se ispitivala.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sarilumaba u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kevzara se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučajevima kada kliničko stanje žene zahtijeva liječenje sarilumabom.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sarilumab u majčino mlijeko niti apsorbira li se sistemski nakon ingestije. Izlučivanje sarilumaba u mlijeko nije se ispitivalo na životinjama (vidjeti dio 5.3).

Budući da se IgG1 izlučuje u majčino mlijeko, treba donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje sarilumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu.

## Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku sarilumaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da lijek utječe na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kevzara ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave primijećene kod primjene lijeka Kevzara u kliničkim ispitivanjima bile su neutropenija, povišene vrijednosti ALT-a, eritem na mjestu injiciranja, infekcije gornjih dišnih putova i infekcije mokraćnih putova. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su infekcije (vidjeti dio 4.4).

### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka Kevzara u kombinaciji s DMARD-ovima ocjenjivala se na temelju podataka iz sedam kliničkih ispitivanja, od kojih su dva bila kontrolirana placebom, a uključivala su 2887 bolesnika (populacija za ocjenu dugoročne sigurnosti). Od tih je bolesnika njih 2170 primalo lijek Kevzara tijekom najmanje 24 tjedna, njih 1546 tijekom najmanje 48 tjedana, njih 1020 tijekom najmanje 96 tjedana, a njih 624 tijekom najmanje 144 tjedna.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je kao:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Popis nuspojava\***

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	infekcija gornjih dišnih putova
		infekcija mokraćnih putova
		nazofaringitis
		oralni herpes
	manje često	pneumonija
		celulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija
	često	trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hiperkolesterolemija
		hipertrigliceridemija
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti transaminaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	eritem na mjestu injiciranja
		pruritus na mjestu injiciranja

\* Nuspojave navedene u tablici prijavljene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije*

Stopa infekcija u placebom kontroliranoj populaciji iznosila je 84,5 događaja na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala lijek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 81,0 događaja na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala lijek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove te 75,1 događaj na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo + DMARD-ove. Najčešće prijavljene infekcije (5 – 7% bolesnika) bile su infekcije gornjih dišnih putova, infekcije mokraćnih putova i nazofaringitis. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 4,3 događaja na 100 bolesnik-godina u



skupini koja je primala lijek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 3,0 događaja na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala lijek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove te 3,1 događaj na 100 bolesnik-godina u skupini koja je primala placebo + DMARD-ove.

Stopa infekcija u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove iznosila je 57,3, a stopa ozbiljnih infekcija 3,4 događaja na 100 bolesnik-godina.

Najčešće primijećene ozbiljne infekcije uključivale su pneumoniju i celulitis. Prijavljeni su slučajevi oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Ukupne stope infekcija i ozbiljnih infekcija u populaciji liječenoj monoterapijom lijekom Kevzara bile su u skladu sa stopama zabilježenima u populaciji koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove.

#### *Gastrointestinalna perforacija*

Gastrointestinalnu (GI) perforaciju je u placebom kontroliranoj populaciji doživio jedan bolesnik koji je primao lijek Kevzara (0,11 događaja na 100 bolesnik-godina). Stopa GI perforacija u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove iznosila je 0,14 događaja na 100 bolesnik-godina.

Slučajevi gastrointestinalne perforacije prvenstveno su prijavljeni kao komplikacija divertikulitisa, a uključivali su perforaciju i apsces u donjem dijelu probavnog sustava. Većina bolesnika u kojih je došlo do gastrointestinalnih perforacija istodobno je uzimala nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), kortikosteroide ili metotreksat. Doprinos tih istodobno primijenjenih lijekova razvoju gastrointestinalnih perforacija u odnosu na lijek Kevzara nije poznat (vidjeti dio 4.4).

U populaciji koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara nije prijavljen nijedan slučaj gastrointestinalne perforacije.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog reakcija preosjetljivosti u placebom kontroliranoj populaciji bio je veći među bolesnicima liječenima lijekom Kevzara (0,9% u skupini koja je primala dozu od 200 mg i 0,5% u onoj koja je primala dozu od 150 mg) nego među onima koji su primali placebo (0,2%). Stope prekida liječenja zbog preosjetljivosti u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bile su u skladu s onima zabilježenima u placebom kontroliranoj populaciji. U placebom kontroliranoj populaciji, ozbiljne nuspojave u vidu reakcija preosjetljivosti prijavljene su u 0,2% bolesnika liječenih lijekom Kevzara u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna + DMARD-om, ali ni u jednog bolesnika liječenog lijekom Kevzara u dozi od 150 mg svaka 2 tjedna + DMARD-om.

#### *Reakcije na mjestu injiciranja*

Reakcije na mjestu injiciranja u placebom kontroliranoj populaciji prijavljene su u 9,5% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg, 8% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 150 mg te 1,4% bolesnika koji su primali placebo. U većine su bolesnika te reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem i pruritus) bile blage. Dva bolesnika koja su primala lijek Kevzara (0,2%) prekinula su liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja.

#### *Odstupanja u laboratorijskim nalazima*

Da bi se omogućila izravna usporedba učestalosti odstupanja u laboratorijskim nalazima kod primjene placeba i aktivnog lijeka, upotrijebljeni su podaci prikupljeni od 0. do 12. tjedna, jer u tom razdoblju bolesnici nisu smjeli prijeći s placeba na lijek Kevzara.

#### *Broj neutrofila*

Pad broja neutrofila ispod  $1 \times 10^9/l$  zabilježen je u 6,4% i 3,6% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove, dok u bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove nije zabilježen nijedan takav slučaj. Pad broja neutrofila ispod  $0,5 \times 10^9/l$  zabilježen je u 0,8% odnosno 0,6% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove. U bolesnika sa smanjenim apsolutnim brojem neutrofila (ABN), prilagodba režima

liječenja, kao što je privremeni prekid primjene ili smanjenje doze lijeka Kevzara, dovela je do porasta ili normalizacije ABN-a (vidjeti dio 4.2). Pad ABN-a nije bio povezan s višom incidencijom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

Opaženi brojevi neutrofila u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD i onoj koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bili su u skladu s onima opaženima u placebom kontroliranoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

#### *Broj trombocita*

Pad broja trombocita ispod  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  zabilježen je u 1,2% i 0,6% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove, dok u bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove nije zabilježen nijedan takav slučaj.

Opaženi brojevi trombocita u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD i onoj koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bili su u skladu s onima opaženima u placebom kontroliranoj populaciji.

Nije bilo događaja krvarenja povezanih s padom broja trombocita.

#### *Jetreni enzimi*

Odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima sažeto su prikazana u Tablici 2. U bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih enzima, prilagodba režima liječenja, kao što je privremeni prekid primjene ili smanjenje doze lijeka Kevzara, dovela je do smanjenja ili normalizacije vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.2). Ta povišenja nisu bila povezana s klinički značajnim porastom vrijednosti direktnog bilirubina niti s kliničkim dokazima hepatitisa ili jetrene insuficijencije (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 2:** Incidencija odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima

	<b>Placebo + DMARD N = 661</b>	<b>Kevzara 150 mg + DMARD N = 660</b>	<b>Kevzara 200 mg + DMARD N = 661</b>	<b>Kevzara u monoterapiji (bilo koja doza) N = 467</b>
<b>AST</b>				
> 3 x GGN – 5 x GGN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
> 5 x GGN	0%	0,6%	0,2%	0%
<b>ALT</b>				
> 3 x GGN – 5 x GGN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
> 5 x GGN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

#### *Lipidi*

Lipidni parametri (LDL, HDL i trigliceridi) su u placebom kontroliranoj populaciji prvi put ocijenjeni 4 tjedna nakon početka liječenja lijekom Kevzara + DMARD-ovima. Srednja vrijednost LDL-a do 4. tjedna porasla je za 14 mg/dl, srednja vrijednost triglicerida za 23 mg/dl, a srednja vrijednost HDL-a za 3 mg/dl. Nakon 4. tjedna nije primijećen dodatni porast tih vrijednosti. Nije bilo značajnih razlika između doza.

Opažene vrijednosti lipidnih parametara u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bile su u skladu s onima opaženima u placebom kontroliranoj populaciji.

#### *Imunogenost*

Kao i svi terapijski proteini, Kevzara može imati imunogeno djelovanje.

U placebom kontroliranoj populaciji je 4,0% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 5,6% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove te 2,0% bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove imalo pozitivan nalaz testa na protutijela na lijek. Pozitivni odgovori u testu na neutralizirajuća protutijela utvrđeni su u 1,0%, 1,6% i 0,2% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg, lijek Kevzara u dozi od 150 mg odnosno placebo.

Opažanja u populaciji koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bila su u skladu s onima u populaciji koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove.

Nastanak protutijela na lijek može utjecati na farmakokinetiku lijeka Kevzara. Nije primijećena korelacija između nastanka protutijela na lijek i gubitka djelotvornosti ili nastupa nuspojava.

Detekcija imunog odgovora uvelike ovisi o osjetljivosti i specifičnosti korištenih testova i uvjeta u kojima se testiranje provodi. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na lijek Kevzara s incidencijom protutijela na druge lijekove može navesti na krivi trag.

#### *Zloćudne bolesti*

Stopa zloćudnih bolesti u placebom kontroliranoj populaciji bila je jednaka neovisno o tome jesu li bolesnici primali lijek Kevzara + DMARD-ove ili placebo + DMARD-ove (1,0 događaj na 100 bolesnik-godina).

Stope zloćudnih bolesti u populaciji za ocjenu dugoročne sigurnosti koja je primala lijek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lijekom Kevzara bile su u skladu sa stopama opaženima u placebom kontroliranoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju lijekom Kevzara. Ne postoji specifično liječenje za predoziranje lijekom Kevzara. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i liječiti ga simptomatski te po potrebi uvesti potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC14

#### Mehanizam djelovanja

Sarilumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG1 podtipa) koje se specifično vezuje i za topljive i za membranski vezane IL-6 receptore (IL-6R $\alpha$ ) te inhibira signalizaciju putem IL-6, u kojoj sudjeluju sveprisutan prijenosnik signala glikoprotein 130 (gp130) te prijenosnik signala i aktivator transkripcije-3 (engl. *signal transducer and activator of transcription-3*, STAT-3),

U funkcionalnim testovima na ljudskim stanicama sarilumab je uspio blokirati signalizaciju putem IL-6 (koja se mjeri kao inhibicija STAT-3) isključivo u prisutnosti IL-6.

IL-6 je pleiotropni citokin koji stimulira različite stanične odgovore, kao što su proliferacija, diferencijacija, preživljenje i apoptoza, te može aktivirati hepatocite da otpuštaju proteine akutne faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i serumski amiloid A. Bolesnici s reumatoidnim artritisom

imaju povišene vrijednosti IL-6 u sinovijskoj tekućini, koje imaju važnu ulogu u patološkoj upali i propadanju zglobova, koji su karakteristični za RA. IL-6 sudjeluje u različitim fiziološkim procesima kao što su migracija i aktivacija T-stanica, B-stanica, monocita i osteoklasta te tako dovodi do sistemske upale, upale sinovijske tekućine i koštane erozije u bolesnika s RA.

Aktivnost sarilumaba u smanjenju upale povezana je s laboratorijskim promjenama poput pada ABN-a i porasta vrijednosti lipida (vidjeti dio 4.4).

#### Farmakodinamički učinci

Nakon supkutane (s.c.) primjene jedne doze sarilumaba od 200 mg i 150 mg u bolesnika s RA primijećen je brz pad vrijednosti CRP-a. Te su se vrijednosti snizile na normalne već 4 dana nakon početka liječenja. Nakon primjene jedne doze sarilumaba u bolesnika s RA, najniža vrijednost (nadir) ABN-a zabilježena je između 3. i 4. dana, a nakon toga se počela vraćati prema početnoj vrijednosti (vidjeti dio 4.4). Liječenje sarilumabom snizilo je vrijednosti fibrinogena i serumskog amiloida A, a povisilo vrijednosti hemoglobina i serumskog albumina.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Kevzara ocjenjivale su se u tri randomizirana, dvostruko slijepa, kontrolirana, multicentrična ispitivanja (MOBILITY i TARGET bila su placebom kontrolirana ispitivanja, a MONARCH ispitivanje kontrolirano aktivnim lijekom) provedena u bolesnika starijih od 18 godina s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa dijagnosticiranog prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Bolesnici su na početku ispitivanja imali najmanje 8 bolnih i 6 otečenih zglobova.

#### *Placebom kontrolirana ispitivanja*

U ispitivanju MOBILITY sudjelovalo je 1197 bolesnika s RA koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na MTX. Bolesnici su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg, lijek Kevzara u dozi od 150 mg ili placebo svaka 2 tjedna, istodobno s MTX-om. Primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 u 24. tjednu, promjene indeksa onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI) od početka ispitivanja do 16. tjedna te promjena ukupnog rezultata prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove ljestvice (engl. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*, mTSS) od početka ispitivanja do 52. tjedna.

U ispitivanju TARGET sudjelovalo je 546 bolesnika s RA koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na jedan ili više antagonista TNF- $\alpha$  ili koji nisu podnosili takve lijekove. Bolesnici su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg, lijek Kevzara u dozi od 150 mg ili placebo svaka 2 tjedna, istodobno s konvencionalnim DMARD-ovima (kDMARD). Primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli odgovor ACR20 u 24. tjednu te promjene HAQ-DI rezultata od početka ispitivanja do 12. tjedna.

#### *Klinički odgovor*

Postoci bolesnika liječenih lijekom Kevzara + DMARD-ovima koji su postigli odgovore ACR20, ACR50 i ACR70 u ispitivanjima MOBILITY i TARGET prikazani su u Tablici 3. U oba su ispitivanja bolesnici liječeni lijekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + DMARD-ovima svaka 2 tjedna imali više stope odgovora ACR20, ACR50 i ACR70 u 24. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo. Ti su se odgovori održali tijekom 3 godine liječenja u otvorenom produžetku ispitivanja.

U ispitivanju MOBILITY, veći udio bolesnika liječenih lijekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg svaka dva tjedna plus MTX-om nego onih koji su primali placebo + MTX je u 52. tjednu ostvario remisiju, koja se definirala kao indeks aktivnosti bolesti prema vrijednosti C-reaktivnog proteina (engl. *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein*, DAS28-CRP) < 2,6. Rezultati u 24. tjednu ispitivanja TARGET bili su slični onima u 52. tjednu ispitivanja MOBILITY (vidjeti Tablicu 3).

**Tablica 3:** Klinički odgovor u 12., 24. i 52. tjednu u placebom kontroliranim ispitivanjima MOBILITY i TARGET

	Postotak bolesnika					
	MOBILITY			TARGET		
	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na inhibitore TNF-a		
	Placebo + MTX N = 398	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + kDMARD* N = 181	Kevzara 150 mg + kDMARD* N = 181	Kevzara 200 mg + kDMARD* N = 184
<b>12. tjedan</b>						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 2,6)	4,8%	18,0% <sup>†††</sup>	23,1% <sup>†††</sup>	3,9%	17,1% <sup>†††</sup>	17,9% <sup>†††</sup>
ACR20	34,7%	54,0% <sup>†††</sup>	64,9% <sup>†††</sup>	37,6%	54,1% <sup>†</sup>	62,5% <sup>†††</sup>
ACR50	12,3%	26,5% <sup>†††</sup>	36,3% <sup>†††</sup>	13,3%	30,4% <sup>†††</sup>	33,2% <sup>†††</sup>
ACR70	4,0%	11,0% <sup>††</sup>	17,5% <sup>†††</sup>	2,2%	13,8% <sup>†††</sup>	14,7% <sup>†††</sup>
<b>24. tjedan</b>						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 2,6)	10,1%	27,8% <sup>†††</sup>	34,1% <sup>†††</sup>	7,2%	24,9% <sup>†††</sup>	28,8% <sup>†††</sup>
ACR20 <sup>‡</sup>	33,4%	58,0% <sup>†††</sup>	66,4% <sup>†††</sup>	33,7%	55,8% <sup>†††</sup>	60,9% <sup>†††</sup>
ACR50	16,6%	37,0% <sup>†††</sup>	45,6% <sup>†††</sup>	18,2%	37,0% <sup>†††</sup>	40,8% <sup>†††</sup>
ACR70	7,3%	19,8% <sup>†††</sup>	24,8% <sup>†††</sup>	7,2%	19,9% <sup>††</sup>	16,3% <sup>†</sup>
<b>52. tjedan</b>						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 2,6)	8,5%	31,0% <sup>†††</sup>	34,1% <sup>†††</sup>	NP <sup>§</sup>	NP <sup>§</sup>	NP <sup>§</sup>
ACR20	31,7%	53,5% <sup>†††</sup>	58,6% <sup>†††</sup>			
ACR50	18,1%	40,0% <sup>†††</sup>	42,9% <sup>†††</sup>			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Značajan klinički odgovor <sup>¶</sup>	3,0%	12,8% <sup>†††</sup>	14,8% <sup>†††</sup>			

\*kDMARD-ovi u ispitivanju TARGET uključivali su MTX, sulfasalazin, leflunomid i hidroksiklorokin

<sup>†</sup> p-vrijednost < 0,01 za razliku u odnosu na placebo

<sup>††</sup> p-vrijednost < 0,001 za razliku u odnosu na placebo

<sup>†††</sup> p-vrijednost < 0,0001 za razliku u odnosu na placebo

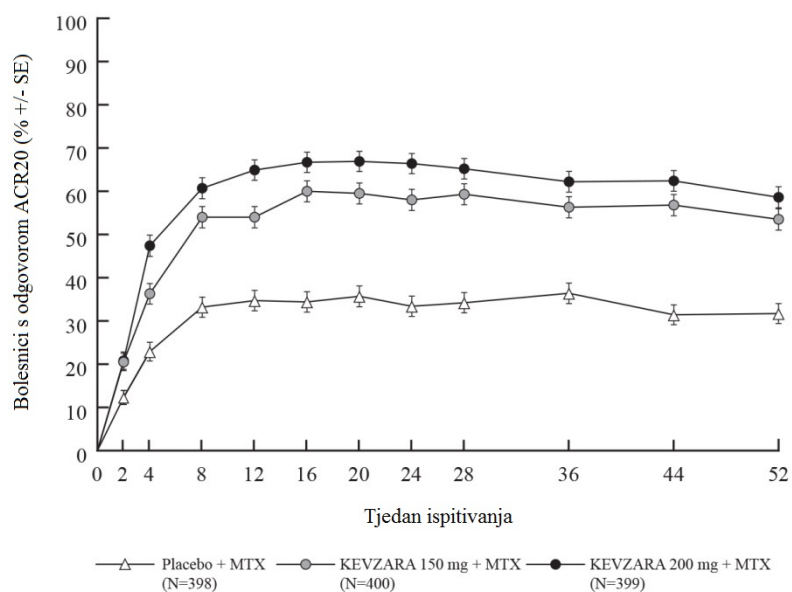
<sup>‡</sup> Primarna mjera ishoda

<sup>§</sup> NP = nije primjenjivo, jer je ispitivanje TARGET trajalo 24 tjedna

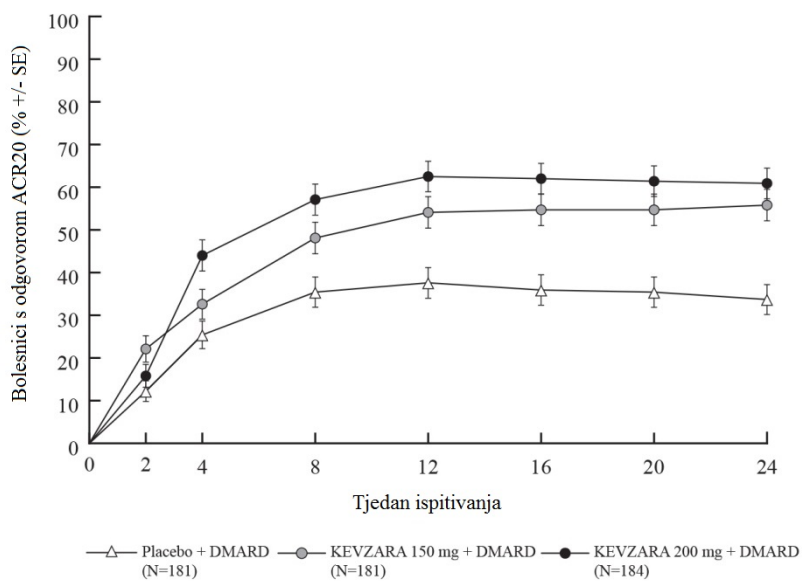
<sup>¶</sup> Značajan klinički odgovor = ACR70 kroz najmanje 24 uzastopna tjedna tijekom razdoblja od 52 tjedna

I u ispitivanju MOBILITY i u ispitivanju TARGET primijećene su više stope odgovora ACR20 unutar 2 tjedna u usporedbi s placebom, a održale su se tijekom cijelog trajanja ispitivanja (vidjeti Sliku 1 i Sliku 2).

**Slika 1:** Postotak odgovora ACR20 prema posjetu u ispitivanju MOBILITY



**Slika 2:** Postotak odgovora ACR20 prema posjetu u ispitivanju TARGET



Rezultati za sastavnice ACR odgovora u 24. tjednu ispitivanja MOBILITY i TARGET prikazani su u Tablici 4. Rezultati u 52. tjednu ispitivanja MOBILITY bili su slični onima u 24. tjednu ispitivanja TARGET.

**Tablica 4:** Srednje vrijednosti smanjenja rezultata za sastavnice ACR odgovora od početka ispitivanja do 24. tjedna

Sastavnica (raspon)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 399)	Placebo + kDMARD (N = 181)	KEVZARA 150 mg svaka 2 tjedna + kDMARD (N = 181)	KEVZARA 200 mg svaka 2 tjedna + kDMARD (N = 184)
<b>Bolni zglobovi (0 – 68)</b>	-14,38	-19,25 <sup>†††</sup>	-19,00 <sup>†††</sup>	-17,18	-17,30 <sup>†</sup>	-20,58 <sup>†††</sup>
<b>Otečeni zglobovi (0 – 66)</b>	-8,70	-11,84 <sup>†††</sup>	-12,43 <sup>†††</sup>	-12,12	-13,04 <sup>††</sup>	-14,03 <sup>†††</sup>
<b>VAS rezultat za bol<sup>†</sup> (0 – 100 mm)</b>	-19,43	-30,75 <sup>†††</sup>	-34,35 <sup>†††</sup>	-27,65	-36,28 <sup>††</sup>	-39,60 <sup>†††</sup>
<b>VAS rezultat prema općoj ocjeni liječnika<sup>‡</sup> (0 – 100 mm)</b>	-32,04	-40,69 <sup>†††</sup>	-42,65 <sup>†††</sup>	-39,44	-45,09 <sup>†††</sup>	-48,08 <sup>†††</sup>
<b>VAS rezultat prema općoj ocjeni bolesnika<sup>‡</sup> (0 – 100 mm)</b>	-19,55	-30,41 <sup>†††</sup>	-35,07 <sup>†††</sup>	-28,06	-33,88 <sup>††</sup>	-37,36 <sup>†††</sup>
<b>HAQ-DI (0 – 3)</b>	-0,43	-0,62 <sup>†††</sup>	-0,64 <sup>†††</sup>	-0,52	-0,60 <sup>†</sup>	-0,69 <sup>††</sup>
<b>CRP</b>	-0,14	-13,63 <sup>†††</sup>	-18,04 <sup>†††</sup>	-5,21	-13,11 <sup>†††</sup>	-29,06 <sup>†††</sup>

<sup>‡</sup> Vizualna analogna ljestvica

<sup>†</sup> p-vrijednost < 0,01 za razliku u odnosu na placebo

<sup>††</sup> p-vrijednost < 0,001 za razliku u odnosu na placebo

<sup>†††</sup> p-vrijednost < 0,0001 za razliku u odnosu na placebo

#### *Radiološki odgovor*

U ispitivanju MOBILITY, strukturno oštećenje zglobova ocjenjivalo se radiološki, a izraženo je kao promjena rezultata prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove ljestvice (mTSS) i njegovih pojedinačnih sastavnica, stupnja erozije i stupnja suženja zglobnog prostora u 52. tjednu. Rendgenske snimke šaka i stopala izrađene su na početku ispitivanja, u 24. tjednu i u 52. tjednu, a neovisno su ih ocjenjivala najmanje dva dobro educirana radiologa koja nisu znala o kojoj se liječenoj skupini i kojem posjetu radi.

Obje doze lijeka Kevzara + MTX-a bile su superiorne placebu + MTX-u s obzirom na promjenu početnog mTSS rezultata u 24. i 52. tjednu (vidjeti Tablicu 5). Prijavljeno je manje pogoršanje rezultata i za eroziju i za suženje zglobnog prostora u 24. i 52. tjednu u skupinama liječenima sarilumabom nego u skupini koja je primala placebo.

Liječenje lijekom Kevzara + MTX-om bilo je povezano sa značajno manjom radiološkom progresijom strukturnog oštećenja nego primjena placeba. Izostanak progresije strukturnog oštećenja (definiran kao promjena ukupnog rezultata prema Sharpovoj ljestvici za 0 ili manje bodova) u 52. tjednu zabilježen je u 55,6% bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg i 47,8% onih koji su primali lijek Kevzara u dozi od 150 mg, u usporedbi s 38,7% bolesnika koji su primali placebo.

Liječenje lijekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + MTX-om inhibiralo je progresiju strukturnog oštećenja u 52. tjednu za 91% odnosno 68% u usporedbi s placebo + MTX-om.

Djelotvornost sarilumaba u kombinaciji s DMARD-ovima s obzirom na inhibiciju radiološke progresije, koja se ocjenjivala kao dio primarnih mjera ishoda u 52. tjednu ispitivanja MOBILITY, održala se do tri godine nakon početka liječenja.

**Tablica 5:** Srednja vrijednost radiološke promjene od početka ispitivanja do 24. tjedna i 52. tjedna u ispitivanju MOBILITY

	<b>MOBILITY</b> <b>Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX</b>		
	<b>Placebo + MTX (N = 398)</b>	<b>Kevzara 150 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 400)</b>	<b>Kevzara 200 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 399)</b>
<b>Srednja vrijednost promjene u 24. tjednu</b>			
<b>Rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS)</b>	1,22	0,54 <sup>†</sup>	0,13 <sup>††</sup>
<b>Rezultat za eroziju (0 – 280)</b>	0,68	0,26 <sup>†</sup>	0,02 <sup>††</sup>
<b>Rezultat za suženje zglobnog prostora</b>	0,54	0,28	0,12 <sup>†</sup>
<b>Srednja vrijednost promjene u 52. tjednu</b>			
<b>Rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS)<sup>‡</sup></b>	2,78	0,90 <sup>††</sup>	0,25 <sup>††</sup>
<b>Rezultat za eroziju (0 – 280)</b>	1,46	0,42 <sup>††</sup>	0,05 <sup>††</sup>
<b>Rezultat za suženje zglobnog prostora</b>	1,32	0,47 <sup>†</sup>	0,20 <sup>††</sup>

<sup>†</sup> p-vrijednost < 0,001

<sup>††</sup> p-vrijednost < 0,0001

<sup>‡</sup> Primarna mjera ishoda

#### *Odgovor fizičke funkcije*

U ispitivanju MOBILITY i TARGET fizička funkcija i onesposobljenost ocjenjivali su se na temelju indeksa onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja (HAQ-DI). U bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + DMARD-ove svaka 2 tjedna zabilježeno je veće poboljšanje fizičke funkcije od početka ispitivanja do 16. tjedna (MOBILITY) odnosno 12. tjedna (TARGET) nego uz placebo.

U ispitivanju MOBILITY zabilježeno je značajno poboljšanje fizičke funkcije prema HAQ-DI rezultatu u 16. tjednu u odnosu na placebo (-0,58 uz lijek Kevzara 200 mg + MTX, -0,54 uz lijek Kevzara 150 mg + MTX i -0,30 uz placebo + MTX svaka 2 tjedna). U ispitivanju TARGET



zabilježeno je značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata u 12. tjednu u odnosu na placebo (-0,49 uz lijek Kevzara 200 mg + DMARD-ove, -0,50 uz lijek Kevzara 150 mg + DMARD-ove i -0,29 uz placebo + DMARD-ove svaka 2 tjedna).

U ispitivanju MOBILITY poboljšanje fizičke funkcije prema HAQ-DI rezultatu održalo se do 52. tjedna (-0,75 uz lijek Kevzara 200 mg + MTX, -0,71 uz lijek Kevzara 150 mg + MTX i -0,46 uz placebo + MTX).

Bolesnici liječeni lijekom Kevzara + MTX-om (47,6% onih u skupini koja je primala dozu od 200 mg i 47,0% onih u skupini koja je primala dozu od 150 mg) ostvarili su klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata (promjena početnog rezultata za  $\geq 0,3$  jedinice) u 52. tjednu, u usporedbi s 26,1% bolesnika koji su primali placebo + MTX.

#### *Ishodi koje su prijavljivali bolesnici*

Opći zdravstveni status ocjenjivao se kratkim upitnikom o zdravlju (engl. *Short Form*, SF-36). U ispitivanjima MOBILITY i TARGET, u bolesnika koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove svaka dva tjedna i onih koji su primali lijek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove svaka dva tjedna zabilježeno je veće poboljšanje zbirne komponente fizičkog zdravlja (engl. *physical component summary*, PCS) nego u bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove, bez pogoršanja zbirne komponente mentalnog zdravlja (engl. *mental component summary*, MCS) u 24. tjednu. Bolesnici koji su primali lijek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove prijavili su veće poboljšanje u domenama fizičke funkcije, ograničenja zbog fizičkih tegoba, tjelesne boli, percepcije općeg zdravstvenog stanja, vitalnosti, društvene funkcije i mentalnog zdravlja nego oni koji su primali placebo.

Umor se ocjenjivao prema ljestvici za umor iz upitnika za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). U ispitivanjima MOBILITY i TARGET, u bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg + DMARD-ove svaka dva tjedna i onih koji su primali sarilumab u dozi od 150 mg + DMARD-ove svaka dva tjedna primijećeno je veće poboljšanje od početne vrijednosti nego u bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove.

#### *Ispitivanje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom*

MONARCH je bilo 24-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, dvostruko maskirano ispitivanje u kojem se monoterapija lijekom Kevzara u dozi od 200 mg uspoređivala s monoterapijom adalimumabom u dozi od 40 mg supkutano svaka dva tjedna u 369 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu bili pogodni za liječenje MTX-om, uključujući bolesnike koji nisu podnosili MTX ili na njega nisu dovoljno dobro odgovorili.

Kevzara u dozi od 200 mg pokazala se superiornom adalimumabu u dozi od 40 mg s obzirom na smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje fizičke funkcije, a uz nju je i više bolesnika ostvarilo kliničku remisiju tijekom 24 tjedna (vidjeti Tablicu 6).

**Tablica 6:** Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MONARCH

	<b>Adalimumab 40 mg svaka 2 tjedna (N=185)</b>	<b>Kevzara 200 mg svaka 2 tjedna (N=184)</b>
<b>DAS28-ESR (primarna mjera ishoda)</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
<b>Remisija prema DAS28-ESR rezultatu (&lt; 2,6), n (%)</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
<b>Odgovor ACR20, n (%)</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
<b>Odgovor ACR50, n (%)</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
<b>Odgovor ACR70, n (%)</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
<b>HAQ-DI</b> p-vrijednost naspram adalimumaba	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

\*Uključuje bolesnike kojima je zbog nedovoljno dobrog odgovora povećana učestalost primjene adalimumaba na 40 mg svaki tjedan

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kevzara (sarilumaba) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, spondiloartritis, psorijatični artritis i juvenilni idiopatski artritis) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika sarilumaba okarakterizirana je u 2186 bolesnika s RA liječenih sarilumabom, od kojih je 751 bolesnik primao dozu od 150 mg, a 891 dozu od 200 mg supkutano svaka dva tjedna tijekom do 52 tjedna.

#### Apsorpcija

Temeljem populacijske farmakokinetičke analize procjenjuje se da apsolutna bioraspoloživost sarilumaba nakon supkutane injekcije iznosi 80%. Medijan  $t_{max}$  nakon jednokratne supkutane doze opažen je nakon 2 do 4 dana. Nakon višekratne primjene doza od 150 mg do 200 mg svaka dva tjedna, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 12 do 16 tjedana, uz 2 do 3 puta veću akumulaciju u usporedbi s onom nakon izlaganja jednokratnoj dozi.

Uz režim doziranja 150 mg svaka dva tjedna, procijenjene srednje vrijednosti ( $\pm$  standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) područja ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC),  $C_{min}$  i  $C_{max}$  sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su  $210 \pm 115$  mg.dan/l,  $6,95 \pm 7,60$  mg/l odnosno  $20,4 \pm 8,27$  mg/l.

Uz režim liječenja dozom od 200 mg svaka dva tjedna, procijenjena srednja vrijednost ( $\pm$  SD) AUC-a,  $C_{min}$  i  $C_{max}$  sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je  $396 \pm 194$  mg.dan/l,  $16,7 \pm 13,5$  mg/l odnosno  $35,4 \pm 13,9$  mg/l.

U ispitivanju uporabljivosti, izloženost sarilumabu nakon primjene doze od 200 mg dva puta tjedno bila je neznatno viša ( $C_{max} + 24\text{--}34\%$ ,  $AUC_{(0-2w)} + 7\text{--}21\%$ ) kada se koristila napunjena brizgalica u usporedbi s napunjenom štrcaljkom.

#### Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s RA iznosio je 8,3 l.

### Biotransformacija

Put metabolizma sarilumaba nije okarakteriziran. Budući da je sarilumab monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

### Eliminacija

Sarilumab se usporedo eliminira linearnim i nelinearnim putovima. Pri visokim se koncentracijama eliminacija odvija pretežno linearnim, nesaturabilnim, proteolitičkim putem, dok pri nižim koncentracijama prevladava nelinearna, saturabilna eliminacija posredovana ciljnim mjestom. Zbog tih usporednih putova eliminacije početni poluvijek lijeka iznosi 8 do 10 dana, a u stanju dinamičke ravnoteže efektivni poluvijek je procijenjen na 21 dan..

Nakon posljednje doze sarilumaba od 150 mg ili 200 mg primijenjene u stanju dinamičke ravnoteže, medijan vremena do nemjerljive koncentracije iznosi 30 odnosno 49 dana. Monoklonska protutijela ne eliminiraju se ni putem bubrega ni putem jetre.

### Linearnost/nelinearnost

U bolesnika s RA primijećeno je povećanje farmakokinetičke izloženosti koje je bilo veće od povećanja proporcionalnog dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, nakon povećanja doze sa 150 na 200 mg svaka dva tjedna (doza povećana 1,33 puta) izloženost lijeku tijekom intervala doziranja, mjerena na temelju AUC-a, se udvostručila.

### Interakcije sa supstratima enzima CYP450

Simvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i prijenosnika OATP1B1. Tjedan dana nakon supkutane primjene jedne doze sarilumaba od 200 mg u 17 bolesnika s RA izloženost simvastatinu smanjila se za 45%, a izloženost simvastatinskoj kiselini za 36% (vidjeti dio 4.5).

### Posebne populacije

#### *Dob, spol, etničko podrijetlo i tjelesna težina*

Populacijske farmakokinetičke analize provedene u odraslih bolesnika s RA (u dobi od 18 do 88 godina; 14% bolesnika bilo je u dobi iznad 65 godina) pokazala su da dob, spol i rasa nisu značajno utjecali na farmakokinetiku sarilumaba.

Tjelesna težina utjecala je na farmakokinetiku sarilumaba. U bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) djelotvorne su bile i doza od 150 mg i ona od 200 mg; međutim, bolesnici tjelesne težine > 100 kg ostvarili su veću terapijsku korist uz dozu od 200 mg.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije provedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sarilumaba. Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku sarilumaba. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu se ispitivali.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije provedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku sarilumaba (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal sarilumaba. Većina dokaza za inhibiciju IL-6R $\alpha$  uglavnom ukazuje na protutumorske učinke posredovane većim brojem mehanizama, koji prvenstveno uključuju inhibiciju STAT-3. Ispitivanja sarilumaba *in vitro* i *in vivo* na humanim tumorskim staničnim linijama pokazala su inhibiciju

aktivacije STAT-3 i inhibiciju rasta tumora u životinjskim ksenotransplantacijskim modelima humanih tumora.

Ispitivanja učinaka na plodnost provedena na mužjacima i ženkama miševa uz pomoć mišjeg zamjenskog protutijela na mišji IL-6R $\alpha$  nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

U proširenom ispitivanju toksičnih učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj, skotne ženke makaki majmuna primale su sarilumab intravenski jedanput tjedno, od rane gestacije do prirodnog okota (približno 21 tjedan). Izloženost majke razinama koje su bile približno 83 puta veće od izloženosti u ljudi (utvrđene na temelju AUC-a) nakon supkutane primjene doza od 200 mg svaka 2 tjedna nije imala nikakvih štetnih učinaka na majku ni zametak/plod. Sarilumab nije utjecao ni na očuvanje skotnosti ni na mladunčad, kod koje se do mjesec dana nakon okota provodila ocjena tjelesne težine te parametara funkcionalnog ili morfološkog razvoja (uključujući ocjene razvoja kostura), imunofenotipizacija limfocita iz periferne krvi i ocjena mikroskopskih parametara. Sarilumab je bio prisutan u serumu mladunčadi do mjesec dana. Nije se ispitivalo izlučivanje sarilumaba u mlijeko ženki makaki majmuna.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

histidin  
arginin  
polisorbat 20  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Kevzara se mora primijeniti unutar 14 dana te se ne smije čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Svi oblici sadrže 1,14 ml otopine u štrcaljki (staklo tipa 1) opremljenoj pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i elastomerskim čepom klipa.

#### Napunjena štrcaljka od 150 mg:

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu ima zatvarač igle načinjen od stiren-butadienskog elastomera, a opremljena je bijelim polistirenskim potisnikom klipa i svijetlonarančastim polipropilenskim rubnikom za prste.

#### Napunjena štrcaljka od 200 mg:

Napunjena štrcaljka za jednokratnu uporabu ima zatvarač igle načinjen od stiren-butadienskog elastomera, a opremljena je bijelim polistirenskim potisnikom klipa i tamnonarančastim polipropilenskim rubnikom za prste.

#### Napunjena brizgalica od 150 mg:

Sastavnice štrcaljke uložene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu sa žutim pokrovom igle i svijetlonarančastim zatvaračem.

#### Napunjena brizgalica od 200 mg:

Sastavnice štrcaljke uložene su u napunjenu brizgalicu za jednokratnu uporabu sa žutim pokrovom igle i tamnonarančastim zatvaračem.

Veličine pakiranja:

- 1 napunjena štrcaljka
- 2 napunjene štrcaljke
- Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki
- 1 napunjena brizgalica
- 2 napunjene brizgalice
- Višestruko pakiranje koje sadrži 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih brizgalica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu treba pregledati prije uporabe. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio štrcaljke/brizgalice izgleda oštećeno.

Nakon što se napunjena štrcaljka/napunjena brizgalica izvadi iz hladnjaka, treba pričekati da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C) prije nego što se Kevzara injicira.

Detaljne upute za primjenu lijeka Kevzara u napunjenoj štrcaljki/napunjenoj brizgalici navedene su u uputi o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon primjene, napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima. Spremnik se ne smije reciklirati. Spremnik treba čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/001  
EU/1/17/1196/002  
EU/1/17/1196/003  
EU/1/17/1196/004  
EU/1/17/1196/005  
EU/1/17/1196/006  
EU/1/17/1196/007  
EU/1/17/1196/008  
EU/1/17/1196/009  
EU/1/17/1196/010  
EU/1/17/1196/011  
EU/1/17/1196/012

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI  
ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA  
U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU  
PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Regeneron Pharmaceuticals Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer  
12144  
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie  
Boulevard Industriel, Zone Industrielle,  
Le Trait, 76580,  
Francuska

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brueningstrasse 50  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Njemačka

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.



Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Kevzara u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format kartice s upozorenjima za bolesnika, uključujući medij komunikacije, način distribucije i bilo koji drugi aspekt.

Nositelj odobrenja će osigurati da u svakoj državi članici gdje je Kevzara stavljena u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek Kevzara imaju pristup kartici s upozorenjima za bolesnika.

**Kartica s upozorenjima za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Poruku upozorenja za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika u bilo kojem trenutku, uključujući u hitnim slučajevima, da bolesnik uzima lijek Kevzara.
- Upozorenje da liječenje lijekom Kevzara može povećati rizik od ozbiljnih infekcija, neutropenije i perforacije crijeva.
- Informacije za edukaciju bolesnika o znakovima ili simptomima koji bi mogli ukazivati na ozbiljne infekcije ili gastrointestinalnu perforaciju, uz upozorenje da u tom slučaju odmah potraže liječničku pomoć.
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek Kevzara

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - PAKIRANJE OD 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
2 napunjene štrcaljke

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

<b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b>
-----------------------------------------------------------------------------

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

<b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b>
--------------------------------------------------------------

EU/1/17/1196/001

<b>13. BROJ SERIJE</b>
------------------------

Lot

<b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b>
-----------------------------------

<b>15. UPUTE ZA UPORABU</b>
-----------------------------

<b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b>
----------------------------------------

kevzara 150 mg štrcaljka

<b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b>
--------------------------------------------------

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

<b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b>
----------------------------------------------------------------------

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S PLAVIM OKVIROM – VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 6 (3 PAKIRANJA OD 2) NAPUNJENIH ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/002 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJE PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA – 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE  
(VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/002 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - PAKIRANJE OD 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
2 napunjene štrcaljke

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

<b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b>
-----------------------------------------------------------------------------

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

<b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b>
--------------------------------------------------------------

EU/1/17/1196/003

<b>13. BROJ SERIJE</b>
------------------------

Lot

<b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b>
-----------------------------------

<b>15. UPUTE ZA UPORABU</b>
-----------------------------

<b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b>
----------------------------------------

kevzara 200 mg štrcaljka

<b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b>
--------------------------------------------------

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

<b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b>
----------------------------------------------------------------------

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S PLAVIM OKVIROM – VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 6 (3 PAKIRANJA OD 2) NAPUNJENIH ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbitat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih štrcaljki.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/004 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJE PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA – 2 NAPUNJENE ŠTRCALJKE  
(VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

2 napunjene štrcaljke. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/004 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - PAKIRANJE OD 2 NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
2 napunjene brizgalice

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S PLAVIM OKVIROM – VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 6 (3 PAKIRANJA OD 2) NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih brizgalica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/006 6 napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJE PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA – 2 NAPUNJENE BRIZGALICE  
(VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

2 napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/006 6 napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - PAKIRANJE OD 2 NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
2 napunjene brizgalice

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/007

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA S PLAVIM OKVIROM – VIŠESTRUKO PAKIRANJE OD 6 (3 PAKIRANJA OD 2) NAPUNJENIH BRIZGALICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 6 (3 pakiranja od 2) napunjenih brizgalica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/008 6 napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJE PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA – 2 NAPUNJENE BRIZGALICE (VIŠESTRUKO PAKIRANJE)**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

2 napunjene brizgalice. Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/008 6 napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 2)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE – PAKIRANJE OD 1 NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbat 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 napunjena štrcaljka.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/009

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE – PAKIRANJE OD 1 NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 napunjena štrcaljka.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/010

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg štrcaljka

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE – PAKIRANJE OD 1 NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (131,6 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 napunjena brizgalica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/011

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 150 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKO PAKIRANJE – PAKIRANJE OD 1 NAPUNJENE BRIZGALICE****1. NAZIV LIJEKA**

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
sarilumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine (175 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju  
1 napunjena brizgalica.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Supkutana primjena  
Samo za jednokratnu uporabu  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Otvoriti ovdje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.  
Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Datum vađenja iz hladnjaka: .../.../...

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

sanofi-aventis groupe:  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1196/012

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

kevzara 200 mg brizgalica

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

<b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b> <b>NAPUNJENA ŠTRCALJKA</b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------------------------

KEVZARA 150 mg injekcija  
sarilumab  
s.c.

<b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------

<b>3. ROK VALJANOSTI</b>
--------------------------

EXP

<b>4. BROJ SERIJE</b>
-----------------------

Lot

<b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b>
------------------------------------------------------------------

150mg/1,14 ml

<b>6. DRUGO</b>
-----------------

<b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b> <b>NAPUNJENA ŠTRCALJKA</b>
----------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------------------------

KEVZARA 200 mg injekcija  
sarilumab  
s.c.

<b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------

<b>3. ROK VALJANOSTI</b>
--------------------------

EXP

<b>4. BROJ SERIJE</b>
-----------------------

Lot

<b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b>
------------------------------------------------------------------

200mg/1,14 ml

<b>6. DRUGO</b>
-----------------

<b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b> <b>NAPUNJENA BRIZGALICA</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------------------------

KEVZARA 150 mg injekcija  
sarilumab  
Supkutana primjena

<b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------

<b>3. ROK VALJANOSTI</b>
--------------------------

EXP

<b>4. BROJ SERIJE</b>
-----------------------

Lot

<b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b>
------------------------------------------------------------------

150mg/1,14 ml

<b>6. DRUGO</b>
-----------------

<b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b> <b>NAPUNJENA BRIZGALICA</b>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------------------------

KEVZARA 200 mg injekcija  
sarilumab  
Supkutana primjena

<b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b>
---------------------------------

<b>3. ROK VALJANOSTI</b>
--------------------------

EXP

<b>4. BROJ SERIJE</b>
-----------------------

Lot

<b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b>
------------------------------------------------------------------

200mg/1,14 ml

<b>6. DRUGO</b>
-----------------

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### **Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki** sarilumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu o lijeku dobit ćete i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne informacije o sigurnosti koje morate znati prije i tijekom liječenja lijekom Kevzara.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Kevzara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara
3. Kako primjenjivati lijek Kevzara
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kevzara
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Kevzara i za što se koristi**

##### **Što je Kevzara**

Kevzara sadrži djelatnu tvar sarilumab. To je jedna vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

##### **Za što se Kevzara koristi**

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa ako prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro ili ako je niste podnosili. Kevzara se može primjenjivati sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.

Može Vam pomoći tako što će:

- usporiti oštećenje zglobova
- poboljšati Vašu sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti

##### **Kako Kevzara djeluje**

- Kevzara se vezuje za jedan drugi protein koji se zove receptor interleukina-6 (IL-6) i blokira njegovo djelovanje.
- IL-6 igra veliku ulogu u simptomima reumatoidnog artritisa kao što su bol, otečeni zglobovi, jutarnja ukočenost i umor.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara**

### **Nemojte primijeniti lijek Kevzara:**

- ako ste alergični na sarilumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate tešku aktivnu infekciju

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- ako trenutno imate infekciju ili ako često imate infekcije. Kevzara može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcije, što znači da Vas može učiniti podložnijima infekcijama ili pogoršati infekciju koju imate.
- ako imate tuberkulozu (TBC), simptome TBC-a (dugotrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu) ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima TBC. Prije nego što Vam da lijek Kevzara, liječnik će provesti testiranje na TBC.
- ako ste ikada imali virusni hepatitis ili neku drugu jetrenu bolest. Prije nego što počnete primjenjivati lijek Kevzara, liječnik će provesti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio rad jetre.
- ako ste ikada imali divertikulitis (bolest donjeg dijela debelog crijeva) ili čireve u želucu ili crijevima ili ako se pojave simptomi koji uključuju vrućicu i bol u trbuhu (abdomenu) koja ne prolazi
- ako ste ikada imali bilo kakvu vrsta raka
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti bilo koje cjepivo

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Kevzara.

Prije nego što primite lijek Kevzara provest će se krvne pretrage. Te će se pretrage provoditi i tijekom liječenja. Tako će se provjeravati je li Vam broj krvnih stanica nizak, imate li jetrenih tegoba te je li došlo do promjena u vrijednostima kolesterola.

### **Djeca i adolescenti**

Kevzara se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Kevzara**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Naime, Kevzara može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova, baš kao što i neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Kevzara.

Osobito je važno da ne primijenite lijek Kevzara i da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete:

- lijekove iz skupine lijekova koji se zovu inhibitori Janus kinaze (JAK) (koriste se za bolesti kao što su reumatoidni artritis i rak)
- druge biološke lijekove koji se koriste za liječenje reumatoidnog artritisa

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Budući da Kevzara može utjecati na način djelovanja nekih lijekova, možda će trebati promijeniti dozu tih drugih lijekova. Ako primjenjujete bilo koji od sljedećih lijekova, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što primijenite lijek Kevzara:

- statine, koji se koriste za snižavanje razine kolesterola
- oralne kontraceptive
- teofilin, koji se koristi za liječenje astme
- varfarin, koji se koristi sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego što primijenite lijek Kevzara.

- Nemojte primijeniti lijek Kevzara ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.
- Učinci lijeka Kevzara na nerođeno dijete nisu poznati.
- Vi i Vaš liječnik morate donijeti odluku o tome hoćete li primjenjivati lijek Kevzara ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Kevzara utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Međutim, ako se nakon primjene lijeka Kevzara osjećate umorno ili loše, ne smijete voziti ni raditi sa strojevima.

## **3. Kako primjenjivati lijek Kevzara**

Liječenje mora započeti liječnik koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem reumatoidnog artritisa. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kevzara se daje injekcijom pod kožu (što se naziva potkožnom injekcijom).

Preporučena doza je jedna injekcija od 200 mg svaka dva tjedna.

- Liječnik može prilagoditi dozu lijeka na temelju nalaza krvnih pretraga.

### **Kako upotrijebiti napunjenu štrcaljku**

- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati lijek Kevzara. Prema tim uputama možete sami injicirati lijek Kevzara ili Vam ga može injicirati Vaš njegovatelj.
- Pažljivo pratite 'Upute za uporabu' koje se nalaze u kutiji.
- Napunjenu štrcaljku koristite točno onako kako je opisano u 'Uputama za uporabu'.

### **Ako primijenite više lijeka Kevzara nego što ste trebali**

Ako ste primijenili više lijeka Kevzara nego što ste trebali, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako ste propustili dozu lijeka Kevzara**

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

- injicirajte propuštenu dozu što prije
- zatim injicirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme

Ako je od propuštene doze prošlo 4 ili više dana, injicirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako niste sigurni kada trebate injicirati sljedeću dozu, obratite se za upute svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek Kevzara**

Nemojte prestati primjenjivati lijek Kevzara bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Ozbiljne nuspojave

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako mislite da imate **infekciju** (koja se može javiti u do 1 na 10 osoba). Simptomi mogu uključivati vrućicu, znojenje ili zimicu.

### Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nizak broj bijelih krvnih stanica – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

**Česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- infekcije sinusa ili grla, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja (infekcija gornjih dišnih putova)
- infekcija mokraćnih putova
- herpes (oralni)
- nizak broj trombocita – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- visoke vrijednosti kolesterola, visoke vrijednosti triglicerida – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- reakcije na mjestu injiciranja (uključujući crvenilo i svrbež)

**Manje česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- infekcija pluća
- upala dubljih slojeva kože

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Kevzara**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).**

- Štrcaljka se ne smije zamrzavati niti zagrijavati.
- Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Kevzara se ne smije čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Upišite datum kada ste štrcaljku izvadili iz hladnjaka u za to predviđeno mjesto na kutiji.
- Štrcaljka se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.
- Štrcaljku čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina u štrcaljki mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda oštećeno.

Nakon uporabe odložite štrcaljku u neprobojan spremnik. Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik. Spremnik se ne smije reciklirati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kevzara sadrži**

- Djelatna tvar je sarilumab.
- Drugi sastojci su arginin, histidin, polisorbit 20, saharoza i voda za injekcije.

### **Kako Kevzara izgleda i sadržaj pakiranja**

Kevzara je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju koja dolazi u napunjenoj štrcaljki.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1,14 ml otopine i isporučuje jednu dozu. Dostupna je u pakiranjima od 1 ili 2 napunjene štrcaljke ili višestrukom pakiranju od 6 napunjenih štrcaljki (3 pakiranja od 2 napunjene štrcaljke).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kevzara dolazi u napunjenim štrcaljkama koje sadrže 150 mg ili 200 mg lijeka.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
Ž -75008 Paris  
Francuska

### **Proizvođač**

Sanofi Winthrop Industrie  
1051 Boulevard Industriel  
76580 Le Trait,  
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

#### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

#### **Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"  
Tel: +370 5 2755224

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

#### **Malta**

Sanofi S.p.A  
+39. 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Telefon: 0800 04 36 996  
Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)  
800 536389 (altre domande)

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

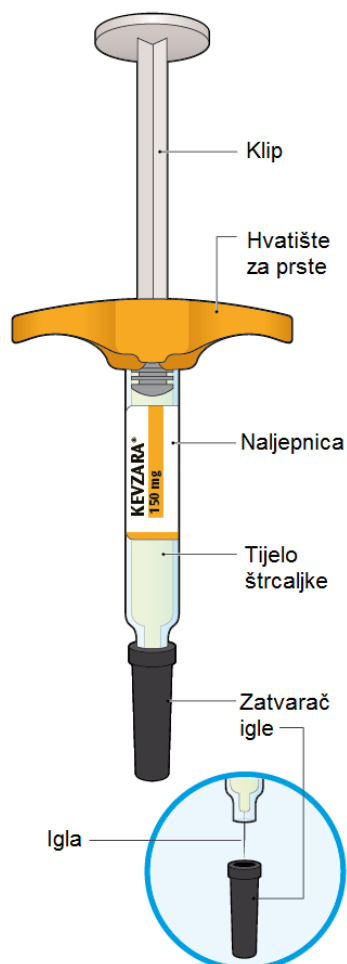
**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

## Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sarilumab

### Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



### Važne informacije

Ovo pomagalo je jednodozna napunjena štrcaljka (koja se u ovim uputama naziva 'štrcaljkom'). Sadrži 150 mg lijeka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svaka dva tjedna.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti štrcaljku prije prve injekcije.

### Da

- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite štrcaljku.
- ✓ Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- ✓ Neupotrijebljene štrcaljke držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prijenosnom hladnjaku s ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 30 minuta da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu prije nego što primijenite lijek.
- ✓ Štrcaljka se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.
- ✓ Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

**Ne**

- X** Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je oštećena, ako joj nedostaje zatvarač igle ili ako zatvarač igle nije pričvršćen.
- X** Zatvarač igle skinite tek kad budete spremni injicirati lijek.
- X** Nemojte dodirivati iglu.
- X** Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na štrcaljku.
- X** Nemojte ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.
- X** Nemojte zamrzavati ni zagrijavati štrcaljku.
- X** Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, nemojte je čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- X** Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- X** Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

**Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite sanofi na broj naveden u uputi o lijeku.**

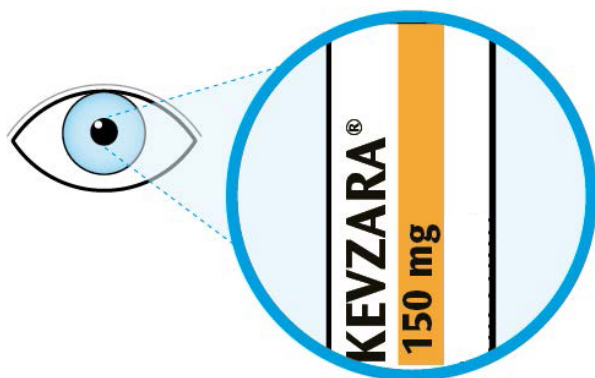
### **Korak A: Pripremite se za injekciju**

#### **1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.**

- Trebat će Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan spremnik.
- Izvadite jednu štrcaljku iz pakiranja držeći je za srednji dio tijela. Preostale štrcaljke čuvajte u kutiji u hladnjaku.

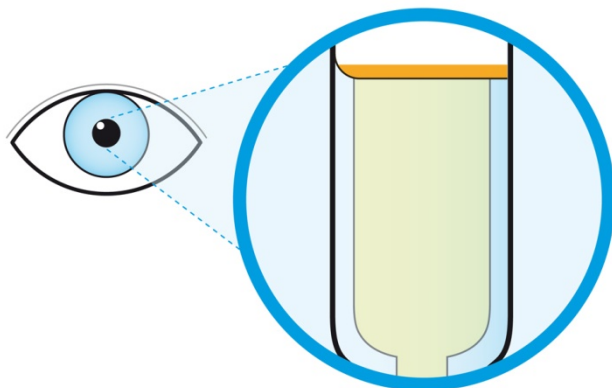
#### **2. Pogledajte naljepnicu.**

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- Provjerite rok valjanosti (EXP).
- X** **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



#### **3. Pregledajte lijek.**

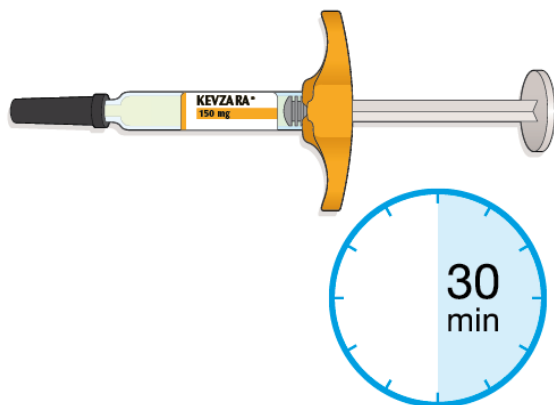
- Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.
- Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
- X** **Nemojte** injicirati lijek ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.





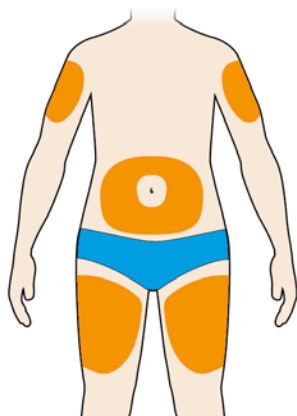
**4. Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C).**

- Ako pričekate da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi Vam mogla biti ugodnija.
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je bila izvan hladnjaka više od 14 dana.
- ✗ **Nemojte** zagrijavati štrcaljku; pričekajte da se sama ugrije.
- ✗ **Nemojte** izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.



**5. Odaberite mjesto injiciranja.**

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh (abdomen) – osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.
- Mijenjajte mjesto primjene pri svakoj injekciji.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



● Mjesta za injiciranje

**6. Pripremite mjesto injiciranja.**

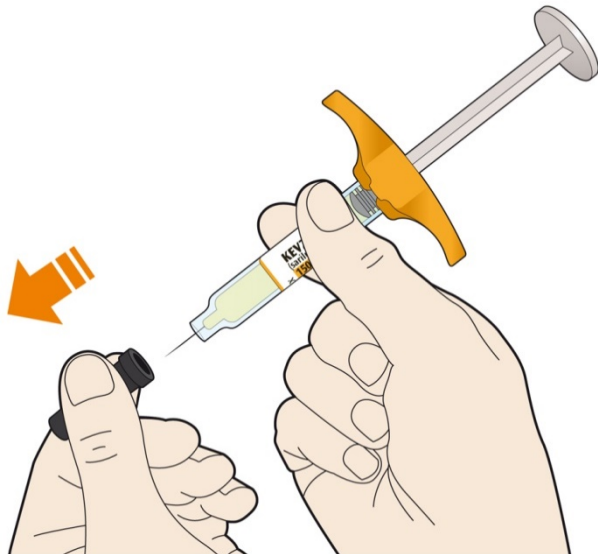
- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

**Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’**

**1. Povucite zatvarač igle i skinite ga.**

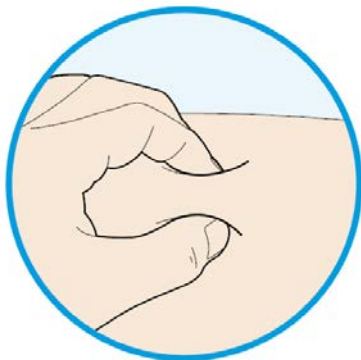
- Uхватite štrcaljku za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.
- Držite ruku podalje od klipa.

- ✗ **Nemojte** uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke.
- ✗ **Nemojte** skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

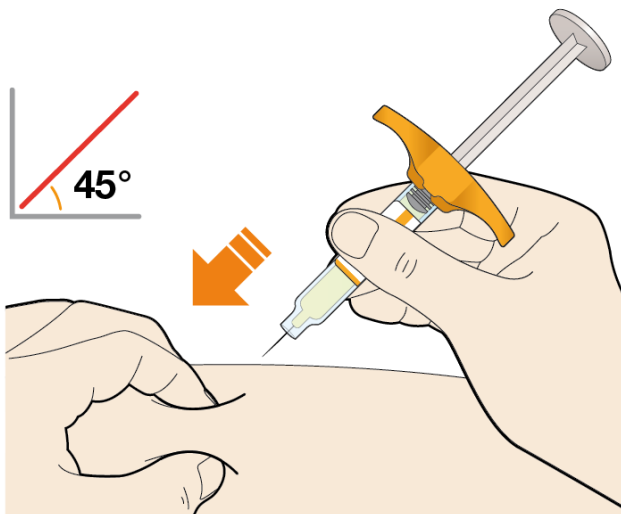


## 2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.

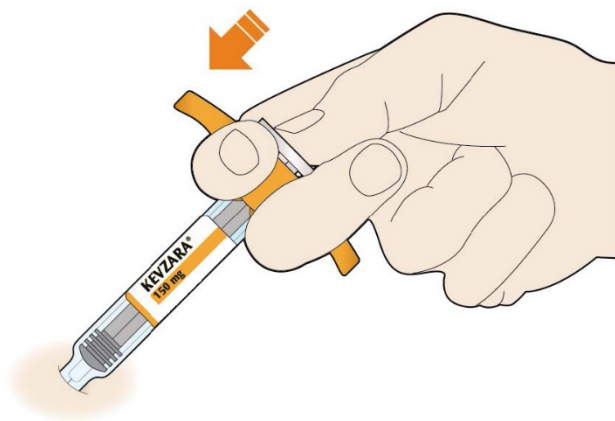


## 3. Ubodite iglu u nabor kože pod kutom od približno 45°.



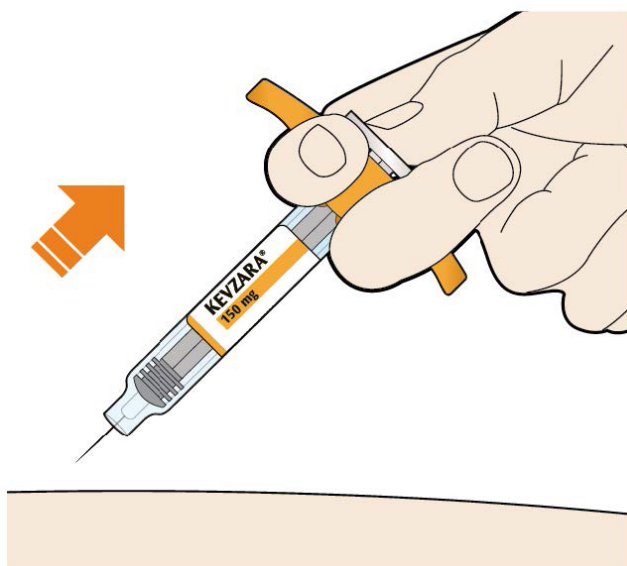
## 4. Pritisnite klip prema dolje.

- Polako pritišćite klip prema dolje koliko god ide, sve dok štrcaljka ne bude prazna.



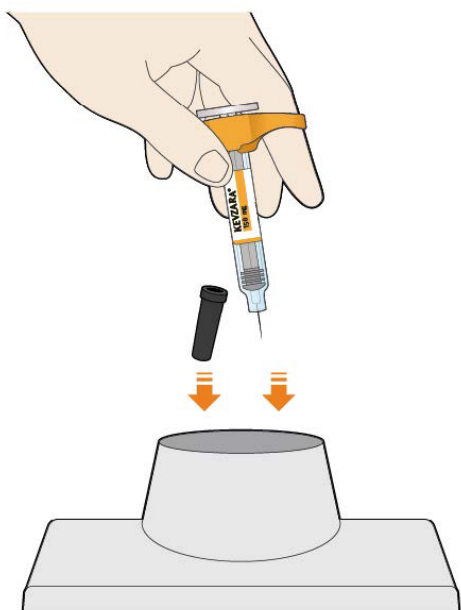
**5. Prije nego što izvadite iglu, provjerite je li štrcaljka prazna.**

- Izvadite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.
- ✗ **Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



**6. Odložite upotrijebljenu štrcaljku i zatvarač u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.**

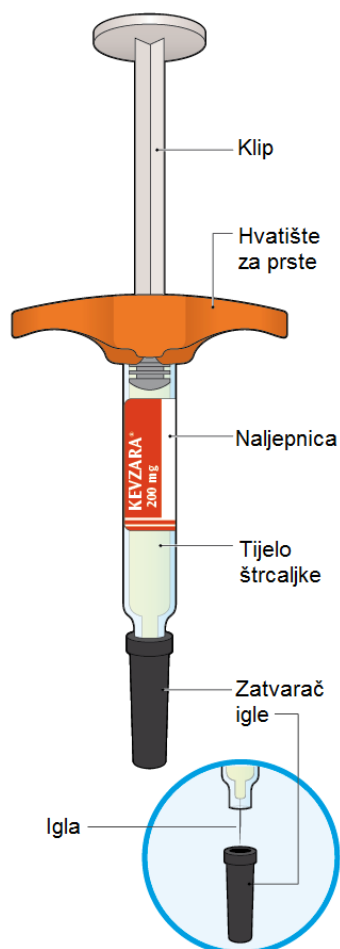
- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljenu štrcaljku u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** reciklirati neprobojni spremnik.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.



## Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sarilumab

### Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



### Važne informacije

Ovo pomagalo je jednodozna napunjena štrcaljka (koja se u ovim uputama naziva 'štrcaljkom'). Sadrži 200 mg lijeka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svaka dva tjedna.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti štrcaljku prije prve injekcije.

#### Da

- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite štrcaljku.
- ✓ Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- ✓ Neupotrijebljene štrcaljke držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prijenosnom hladnjaku s ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 30 minuta da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu prije nego što primijenite lijek.
- ✓ Štrcaljka se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.
- ✓ Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

**Ne**

- ✗ Nemojte upotrijebiti štrcaljku ako je oštećena, ako joj nedostaje zatvarač igle ili ako zatvarač igle nije pričvršćen.
- ✗ Zatvarač igle skinite tek kad budete spremni injicirati lijek.
- ✗ Nemojte dodirivati iglu.
- ✗ Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na štrcaljku.
- ✗ Nemojte ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.
- ✗ Nemojte zamrzavati ni zagrijavati štrcaljku.
- ✗ Nakon što izvadite štrcaljku iz hladnjaka, nemojte je čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- ✗ Nemojte izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- ✗ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

**Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite sanofi na broj naveden u uputi o lijeku.**

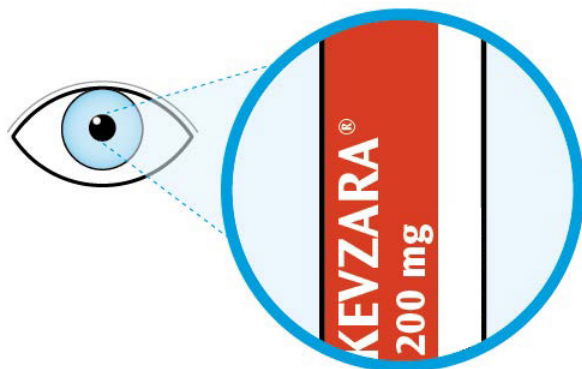
### **Korak A: Pripremite se za injekciju**

#### **1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.**

- Trebat će Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan spremnik.
- Izvadite jednu štrcaljku iz pakiranja držeći je za srednji dio tijela. Preostale štrcaljke čuvajte u kutiji u hladnjaku.

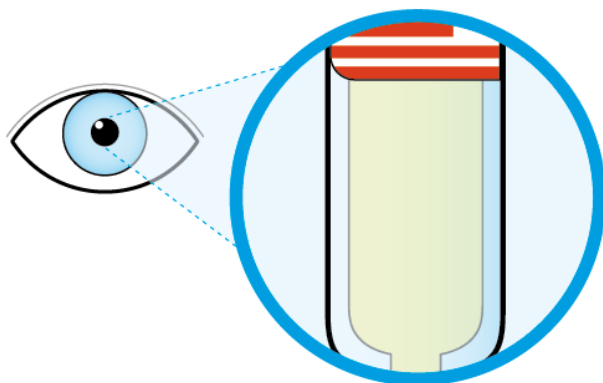
#### **2. Pogledajte naljepnicu.**

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- Provjerite rok valjanosti (EXP).
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako joj je istekao rok valjanosti.



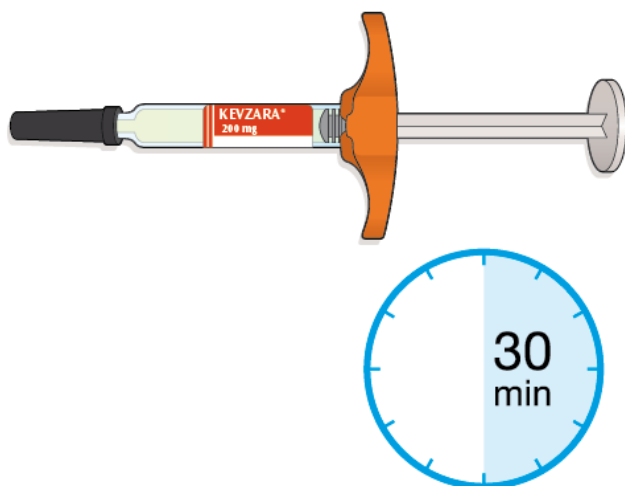
#### **3. Pregledajte lijek.**

- Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.
- Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.



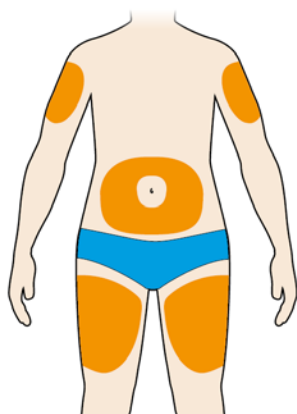
**4. Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C).**

- Ako pričekate da se štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi Vam mogla biti ugodnija.
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je bila izvan hladnjaka više od 14 dana.
- ✗ **Nemojte** zagrijavati štrcaljku; pričekajte da se sama ugrije.
- ✗ **Nemojte** izlagati štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.



**5. Odaberite mjesto injiciranja.**

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh (abdomen) – osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.
- Mijenjajte mjesto primjene pri svakoj injekciji.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



● Mjesta za injiciranje

**6. Pripremite mjesto injiciranja.**

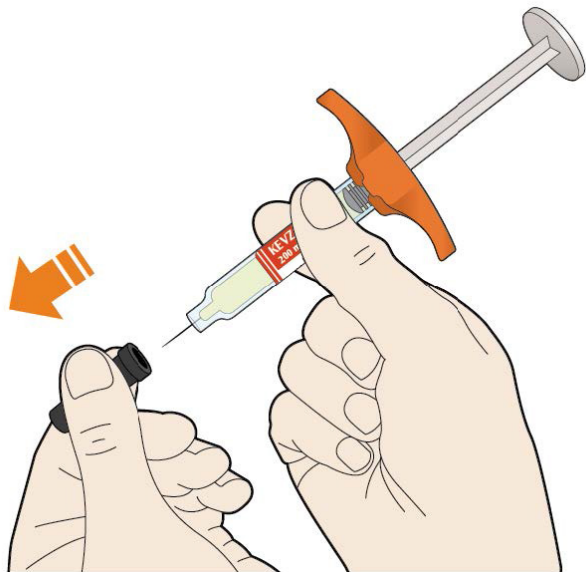
- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

**Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’**

**1. Povucite zatvarač igle i skinite ga.**

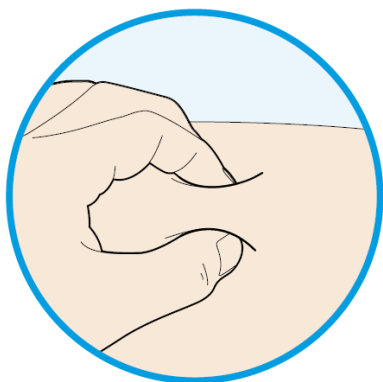
- Uhvatite štrcaljku za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.

- Držite ruku podalje od klipa.
- ✗ **Nemojte** uklanjati mjehuriće zraka iz štrcaljke.
- ✗ **Nemojte** skinuti zatvarač igle dok ne budete spremni injicirati lijek.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.

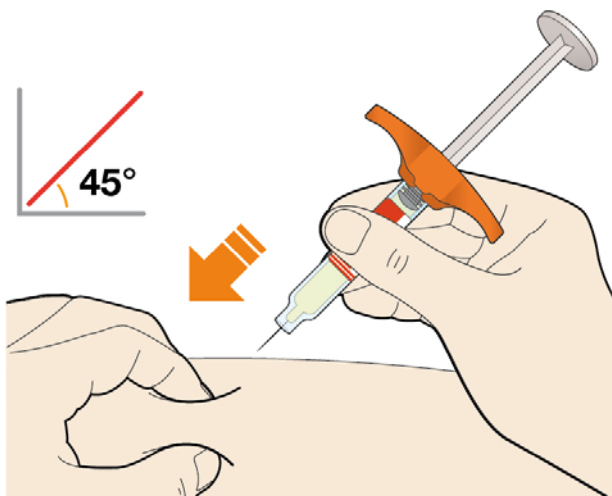


## 2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.



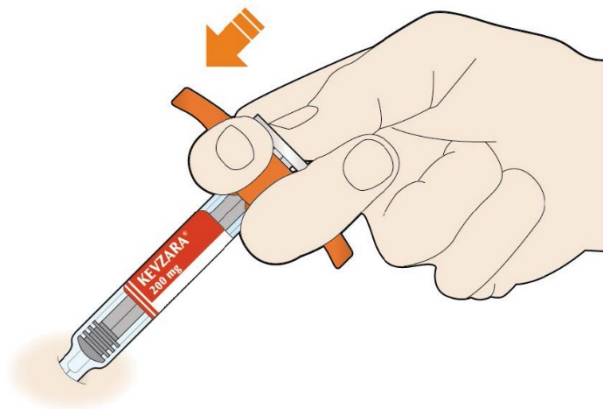
## 3. Ubodite iglu u nabor kože pod kutom od približno 45°.



## 4. Pritisnite klip prema dolje.

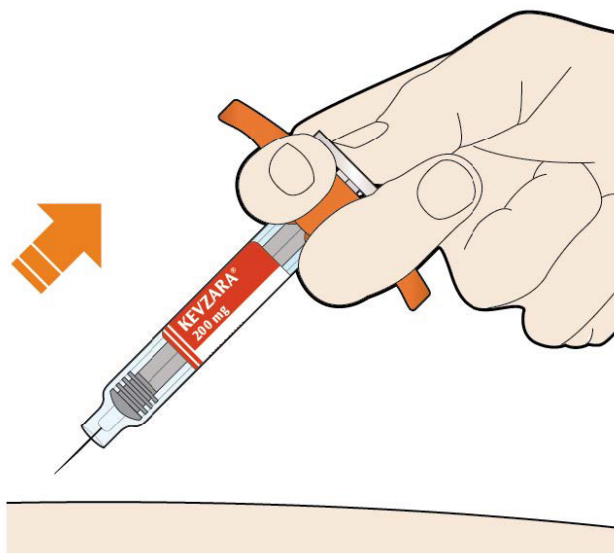
- Polako pritisćite klip prema dolje koliko god ide, sve dok štrcaljka ne bude prazna.





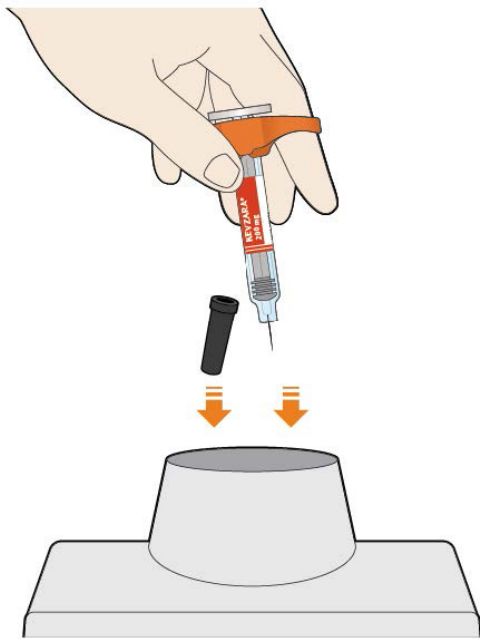
**5. Prije nego što izvadite iglu, povjerite je li štrcaljka prazna.**

- Izvadite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
  - Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.
- X Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



**6. Odložite upotrijebljenu štrcaljku i zatvarač u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.**

- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- X Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.
- X Nemojte** baciti upotrijebljenu štrcaljku u kućni otpad.
- X Nemojte** reciklirati neprobojni spremnik.
- X Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### **Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**

sarilumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu o lijeku dobit ćete i karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne informacije o sigurnosti koje morate znati prije i tijekom liječenja lijekom Kevzara.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Kevzara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara
3. Kako primjenjivati lijek Kevzara
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kevzara
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Kevzara i za što se koristi**

#### **Što je Kevzara**

Kevzara sadrži djelatnu tvar sarilumab. To je jedna vrsta proteina koja se zove monoklonsko protutijelo.

#### **Za što se Kevzara koristi**

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa ako prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro ili ako je niste podnosili. Kevzara se može primjenjivati sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.

Može Vam pomoći tako što će:

- usporiti oštećenje zglobova
- poboljšati Vašu sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti

#### **Kako Kevzara djeluje**

- Kevzara se vezuje za jedan drugi protein koji se zove receptor interleukina-6 (IL-6) i blokira njegovo djelovanje.
- IL-6 igra veliku ulogu u simptomima reumatoidnog artritisa kao što su bol, otečeni zglobovi, jutarnja ukočenost i umor.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara**

### **Nemojte primijeniti lijek Kevzara:**

- ako ste alergični na sarilumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku aktivnu infekciju

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- ako trenutno imate infekciju ili ako često imate infekcije. Kevzara može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcije, što znači da Vas može učiniti podložnijima infekcijama ili pogoršati infekciju koju imate.
- ako imate tuberkulozu (TBC), simptome TBC-a (dugotrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu) ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima TBC. Prije nego što Vam da lijek Kevzara, liječnik će provesti testiranje na TBC.
- ako ste ikada imali virusni hepatitis ili neku drugu jetrenu bolest. Prije nego što počnete primjenjivati lijek Kevzara, liječnik će provesti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio rad jetre.
- ako ste ikada imali divertikulitis (bolest donjeg dijela debelog crijeva) ili čireve u želucu ili crijevima ili ako se pojave simptomi koji uključuju vrućicu i bol u trbuhu (abdomenu) koja ne prolazi
- ako ste ikada imali bilo kakvu vrsta raka
- ako ste nedavno primili ili trebate primiti bilo koje cjepivo

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite lijek Kevzara.

Prije nego što primite lijek Kevzara provest će se krvne pretrage. Te će se pretrage provoditi i tijekom liječenja. Tako će se provjeravati je li Vam broj krvnih stanica nizak, imate li jetrenih tegoba te je li došlo do promjena u vrijednostima kolesterola.

### **Djeca i adolescenti**

Kevzara se ne preporučuje za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Kevzara**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Naime, Kevzara može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova, baš kao što i neki drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Kevzara.

Osobito je važno da ne primijenite lijek Kevzara i da obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete:

- lijekove iz skupine lijekova koji se zovu inhibitori Janus kinaze (JAK) (koriste se za bolesti kao što su reumatoidni artritis i rak)
- druge biološke lijekove koji se koriste za liječenje reumatoidnog artritisa

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Budući da Kevzara može utjecati na način djelovanja nekih lijekova, možda će trebati promijeniti dozu tih drugih lijekova. Ako primjenjujete bilo koji od sljedećih lijekova, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što primijenite lijek Kevzara:

- statine, koji se koriste za snižavanje razine kolesterola
- oralne kontraceptive
- teofilin, koji se koristi za liječenje astme
- varfarin, koji se koristi sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku prije nego što primijenite lijek Kevzara.

- Nemojte primijeniti lijek Kevzara ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.
- Učinci lijeka Kevzara na nerođeno dijete nisu poznati.
- Vi i Vaš liječnik morate donijeti odluku o tome hoćete li primjenjivati lijek Kevzara ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Kevzara utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Međutim, ako se nakon primjene lijeka Kevzara osjećate umorno ili loše, ne smijete voziti ni raditi sa strojevima.

## **3. Kako primjenjivati lijek Kevzara**

Liječenje mora započeti liječnik koji ima iskustva s dijagnosticiranjem i liječenjem reumatoidnog artritisa. Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kevzara se daje injekcijom pod kožu (što se naziva potkožnom injekcijom).

Preporučena doza je jedna injekcija od 200 mg svaka dva tjedna.

- Liječnik može prilagoditi dozu lijeka na temelju nalaza krvnih pretraga.

### **Kako upotrijebiti napunjenu brizgalicu**

- Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati lijek Kevzara. Prema tim uputama možete sami injicirati lijek Kevzara ili Vam ga može injicirati Vaš njegovatelj.
- Pažljivo pratite 'Upute za uporabu' koje se nalaze u kutiji.
- Napunjenu brizgalicu koristite točno onako kako je opisano u 'Uputama za uporabu'.

### **Ako primijenite više lijeka Kevzara nego što ste trebali**

Ako ste primijenili više lijeka Kevzara nego što ste trebali, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako ste propustili dozu lijeka Kevzara**

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

- injicirajte propuštenu dozu što prije
- zatim injicirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme

Ako je od propuštene doze prošlo 4 ili više dana, injicirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako niste sigurni kada trebate injicirati sljedeću dozu, obratite se za upute svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek Kevzara**

Nemojte prestati primjenjivati lijek Kevzara bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### Ozbiljne nuspojave

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako mislite da imate **infekciju** (koja se može javiti u do 1 na 10 osoba). Simptomi mogu uključivati vrućicu, znojenje ili zimicu.

### Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- nizak broj bijelih krvnih stanica – vidljivo u nalazima krvnih pretraga

**Česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- infekcije sinusa ili grla, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja (infekcija gornjih dišnih putova)
- infekcija mokraćnih putova
- herpes (oralni)
- nizak broj trombocita – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- visoke vrijednosti kolesterola, visoke vrijednosti triglicerida – vidljivo u nalazima krvnih pretraga
- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije
- reakcije na mjestu injiciranja (uključujući crvenilo i svrbež)

**Manje česte** (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- infekcija pluća
- upala dubljih slojeva kože

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Kevzara**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).**

- Brizgalica se ne smije zamrzavati niti zagrijavati.
- Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Kevzara se ne smije čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Upišite datum kada ste brizgalicu izvadili iz hladnjaka u za to predviđeno mjesto na kutiji.
- Brizgalica se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.
- Brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte upotrijebiti lijek ako je otopina u brizgalici mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio napunjene brizgalice izgleda oštećeno.

Nakon uporabe odložite brizgalicu u neprobojan spremnik. Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik. Spremnik se ne smije reciklirati.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Kevzara sadrži

- Djelatna tvar je sarilumab.
- Drugi sastojci su arginin, histidin, polisorbit 20, saharoza i voda za injekcije.

### Kako Kevzara izgleda i sadržaj pakiranja

Kevzara je bistra, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju koja dolazi u napunjenoj brizgalici.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,14 ml otopine i isporučuje jednu dozu. Dostupna je u pakiranjima od 1 ili 2 napunjene brizgalice ili višestrukom pakiranju od 6 napunjenih brizgalica (3 pakiranja od 2 napunjene brizgalice).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Kevzara dolazi u napunjenim brizgalicama koje sadrže 150 mg ili 200 mg lijeka.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
Ž -75008 Paris  
Francuska

### Proizvođač

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstraße 50  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Njemačka

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### **България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

#### **Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

#### **Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"  
Tel: +370 5 2755224

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

#### **Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Telefon: 0800 04 36 996  
Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)  
800 536389 (altre domande)

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Malta**

Sanofi S.p.A  
+39. 02 39394275

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

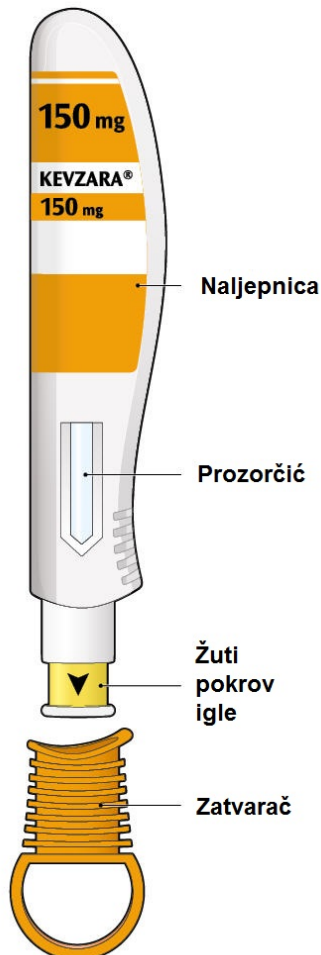
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sarilumab

### Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



### Važne informacije

Ovo pomagalo je jednodozna napunjena brizgalica (koja se u ovim uputama naziva 'brizgalicom'). Sadrži 150 mg lijeka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svaka dva tjedna.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti brizgalicu prije prve injekcije.

#### Da

- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite brizgalicu.
- ✓ Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- ✓ Neupotrijebljene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prijenosnom hladnjaku s ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 60 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu prije nego primijenite lijek.
- ✓ Brizgalica se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.

- ✓ Brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

## Ne

- ✗ Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je oštećena, ako joj nedostaje zatvarač ili ako zatvarač nije pričvršćen.
- ✗ Zatvarač skinite tek kad budete spremni injicirati lijek.
- ✗ Nemojte prstima dodirivati žuti pokrov igle.
- ✗ Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na brizgalicu.
- ✗ Nemojte ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.
- ✗ Nemojte zamrzavati ni zagrijavati brizgalicu.
- ✗ Nakon što izvadite brizgalicu iz hladnjaka, nemojte je čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- ✗ Nemojte izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- ✗ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

**Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite sanofi na broj naveden u uputi o lijeku.**

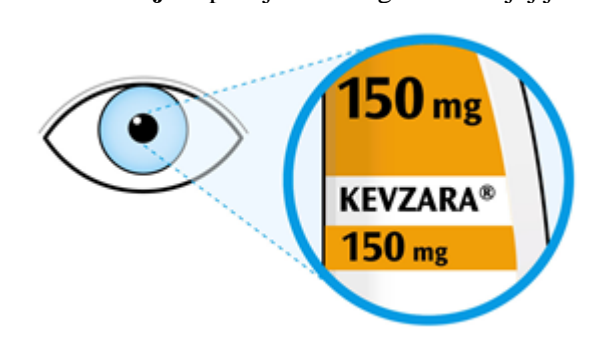
## Korak A: Pripremite se za injekciju

### 1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.

- Trebat će Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan spremnik.
- Izvadite jednu brizgalicu iz pakiranja držeći je za srednji dio tijela. Preostale brizgalice čuvajte u kutiji u hladnjaku.

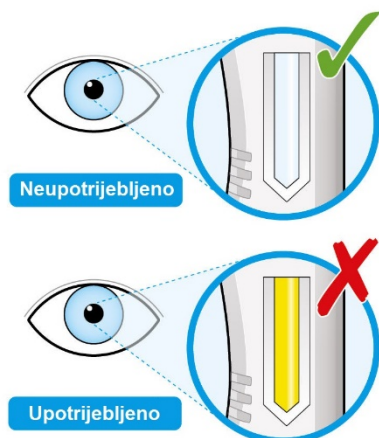
### 2. Pogledajte naljepnicu.

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- Provjerite rok valjanosti (EXP), koji je naveden na bočnoj strani brizgalice.
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



### 3. Pogledajte kroz prozorčić.

- Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.
- Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.
- ✗ **Nemojte** primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut.



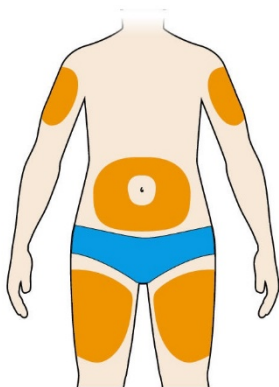
**4. Položite brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 60 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu ( $< 25^{\circ}\text{C}$ ).**

- Ako pričekate da se brizgalice ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi Vam mogla biti ugodnija.
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka više od 14 dana.
- ✗ **Nemojte** zagrijavati brizgalicu; pričekajte da se sama ugrije.
- ✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti



**5. Odaberite mjesto injiciranja.**

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh (abdomen) – osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.
- Mijenjajte mjesto primjene pri svakoj injekciji.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



● **Mjesta za  
injiciranje**

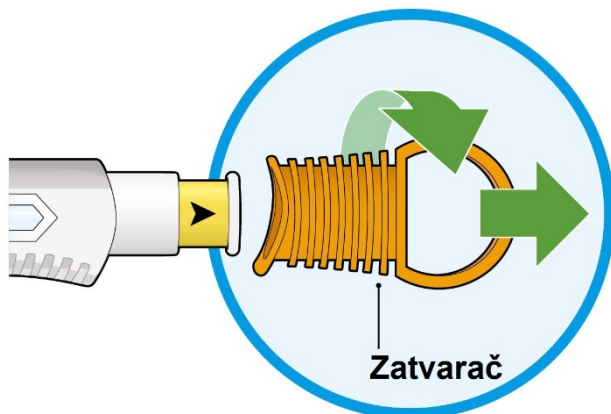
**6. Pripremite mjesto injiciranja.**

- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

**Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’**

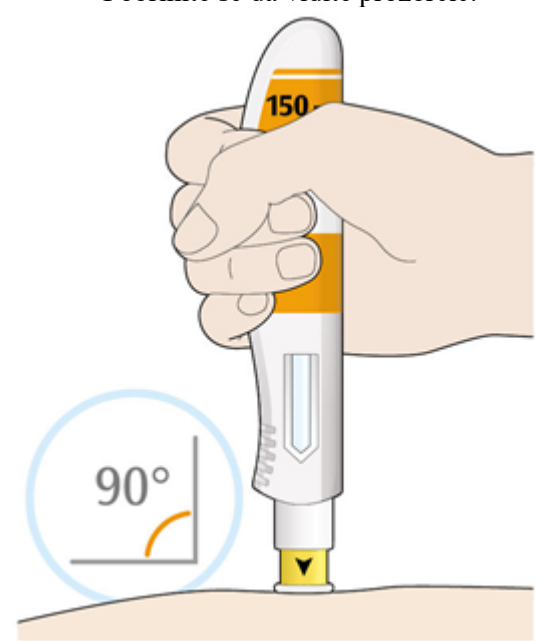
**1. Zakrenite ili povucite narančasti zatvarač i skinite ga.**

- ✗ **Nemojte** skinuti zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.
- ✗ **Nemojte** prstima pritiskati ni dodirivati žuti pokrov igle.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.



**2. Položite žuti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.**

- Pobrinite se da vidite prozorčić.



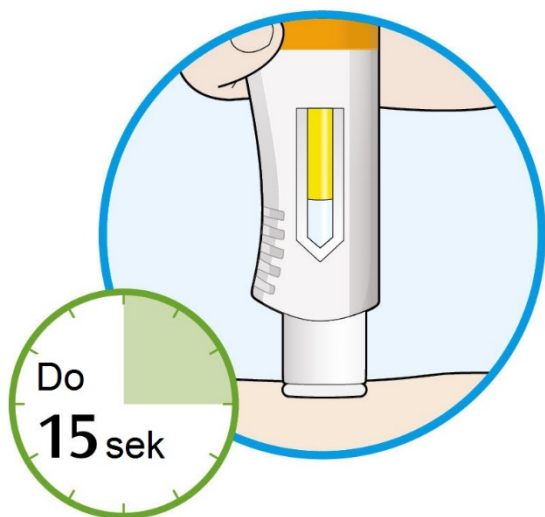
**3. Pritisnite brizgalicu prema dolje i držite je čvrsto priljubljenom uz kožu.**

- Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.



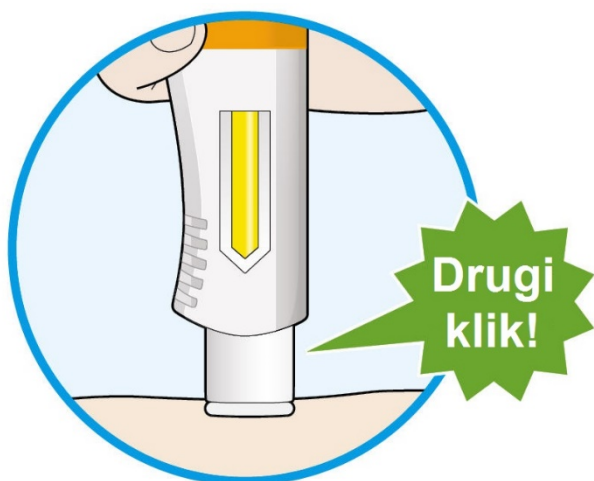
**4. Nastavite držati brizgalicu čvrsto priljubljenom uz kožu.**

- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.
- Injekcija može potrajati do 15 sekundi.



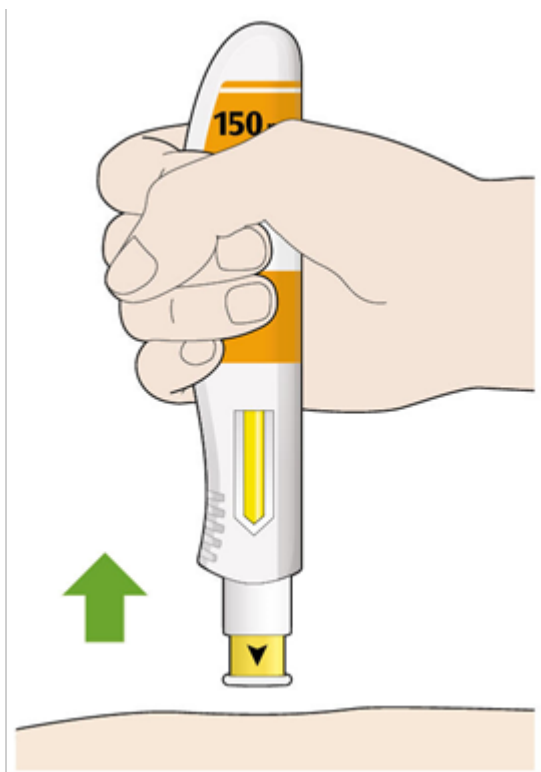
5. Čut ćete još jedan 'klik'. Prije nego što uklonite brizgalicu, uvjerite se da je cijeli prozorčić postao žut.

- Čak i ako ne čujete drugi 'klik', ipak provjerite je li prozorčić postao posve žut.
- ✗ Ako prozorčić nije postao posve žut, **nemojte** primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.



6. Podignite brizgalicu s kože.

- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.
- ✗ **Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



**7. Odložite upotrijebljenu brizgalicu i zatvarač u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.**

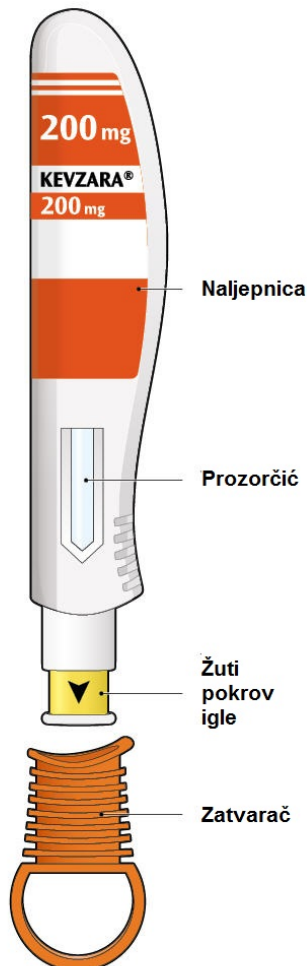
- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljenu brizgalicu u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** reciklirati neprobojni spremnik.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.



## Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sarilumab

### Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



### Važne informacije

Ovo pomagalo je jednodozna napunjena brizgalica (koja se u ovim uputama naziva 'brizgalicom'). Sadrži 200 mg lijeka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svaka dva tjedna.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pokaže kako pravilno koristiti brizgalicu prije prve injekcije.

#### Da

- ✓ Pažljivo pročitajte cijele upute prije nego što upotrijebite brizgalicu.
- ✓ Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- ✓ Neupotrijebljene brizgalice držite u originalnom pakiranju i čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prijenosnom hladnjaku s ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 60 minuta da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu prije nego primijenite lijek.



- ✓ Brizgalica se mora upotrijebiti unutar 14 dana nakon vađenja iz hladnjaka ili prijenosnog hladnjaka.
- ✓ Brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

#### Ne

- ✗ Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako je oštećena, ako joj nedostaje zatvarač ili ako zatvarač nije pričvršćen.
- ✗ Zatvarač skinite tek kad budete spremni injicirati lijek.
- ✗ Nemojte prstima dodirivati žuti pokrov igle.
- ✗ Nemojte pokušavati vratiti zatvarač na brizgalicu.
- ✗ Nemojte ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.
- ✗ Nemojte zamrzavati ni zagrijavati brizgalicu.
- ✗ Nakon što izvadite brizgalicu iz hladnjaka, nemojte je čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- ✗ Nemojte izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- ✗ Nemojte injicirati lijek kroz odjeću.

**Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ili nazovite sanofi na broj naveden u uputi o lijeku.**

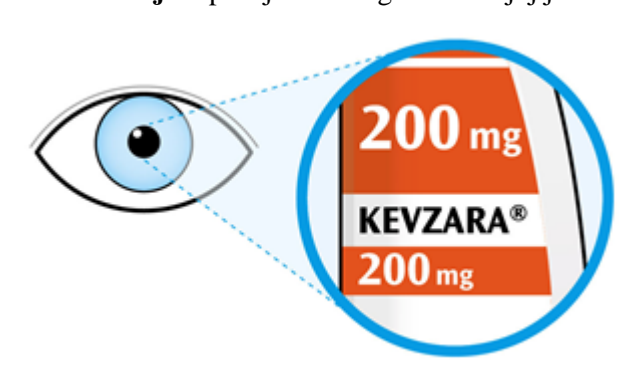
#### Korak A: Pripremite se za injekciju

##### 1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.

- Trebat će Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan spremnik.
- Izvadite jednu brizgalicu iz pakiranja držeći je za srednji dio tijela. Preostale brizgalice čuvajte u kutiji u hladnjaku.

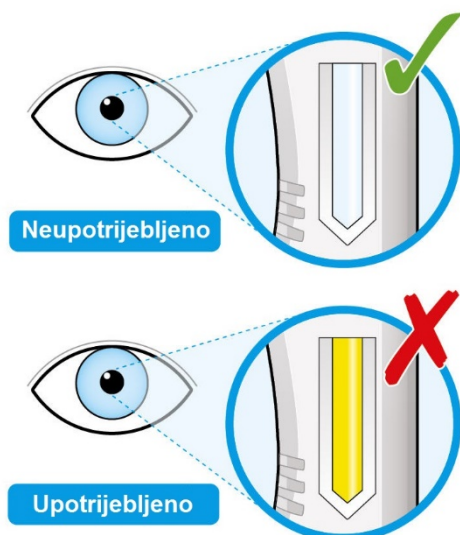
##### 2. Pogledajte naljepnicu.

- Provjerite imate li točan lijek i točnu dozu.
- Provjerite rok valjanosti (EXP), koji je naveden na bočnoj strani brizgalice.
- ✗ **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



##### 3. Pogledajte kroz prozorčić.

- Provjerite je li otopina bistra te bezbojna do blijedo žuta.
- Možda ćete vidjeti mjehurić zraka, što je normalno.
- ✗ **Nemojte** injicirati lijek ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži čestice.
- ✗ **Nemojte** primijeniti lijek ako je prozorčić posve žut.



**4. Položite brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 60 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C).**

- Ako pričekate da se brizgalice ugrije na sobnu temperaturu, injekcija bi Vam mogla biti ugodnija.

✗ **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako je bila izvan hladnjaka više od 14 dana.

✗ **Nemojte** zagrijavati brizgalicu; pričekajte da se sama ugrije.

✗ **Nemojte** izlagati brizgalicu izravnoj sunčevoj svjetlosti.

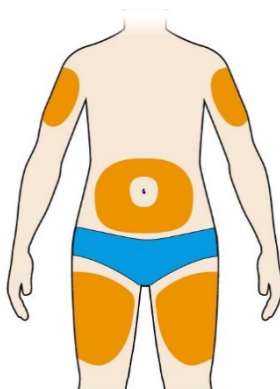


**5. Odaberite mjesto injiciranja.**

- Lijek možete injicirati u bedro ili trbuh (abdomen) osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje netko drugi, ona se može primijeniti i u vanjski dio nadlaktice.

- Mijenjajte mjesto primjene pri svakoj injekciji.

✗ **Nemojte** injicirati lijek u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



## ● Mjesta za injiciranje

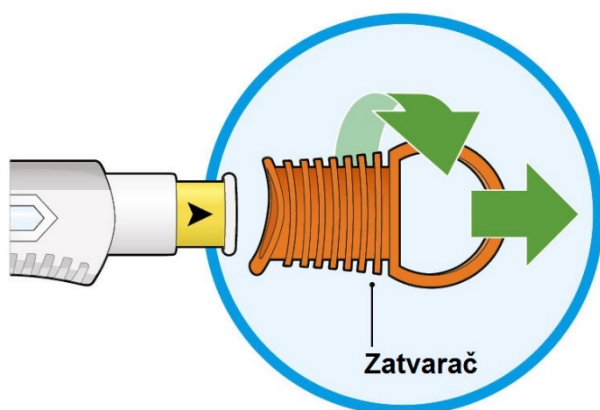
### 6. Pripremite mjesto injiciranja.

- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

**Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’**

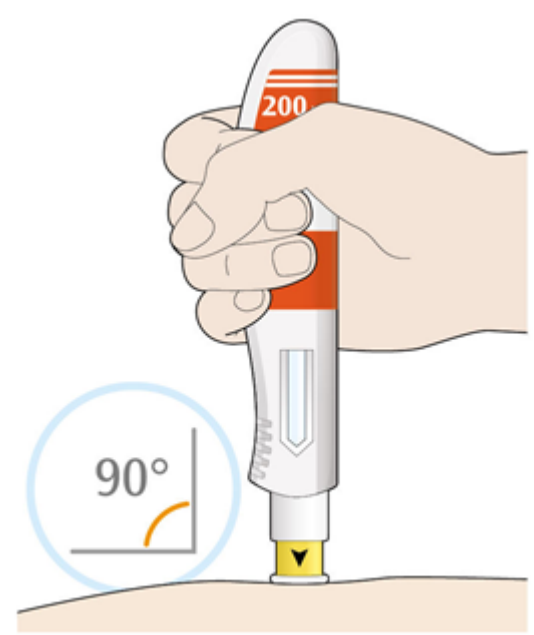
#### 1. Zakrenite ili povucite narančasti zatvarač i skinite ga.

- ✗ **Nemojte** skinuti zatvarač dok ne budete spremni injicirati lijek.
- ✗ **Nemojte** prstima pritiskati ni dodirivati žuti pokrov igle.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.



#### 2. Položite žuti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

- Pobrinite se da vidite prozorčić.



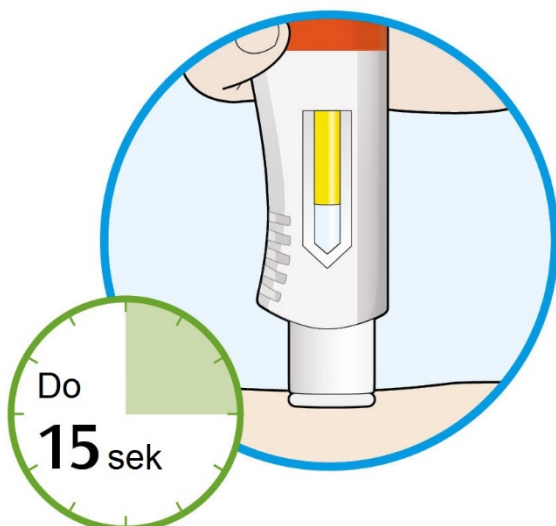
**3. Pritisnite brizgalicu prema dolje i držite je čvrsto priljubljenom uz kožu.**

- Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.



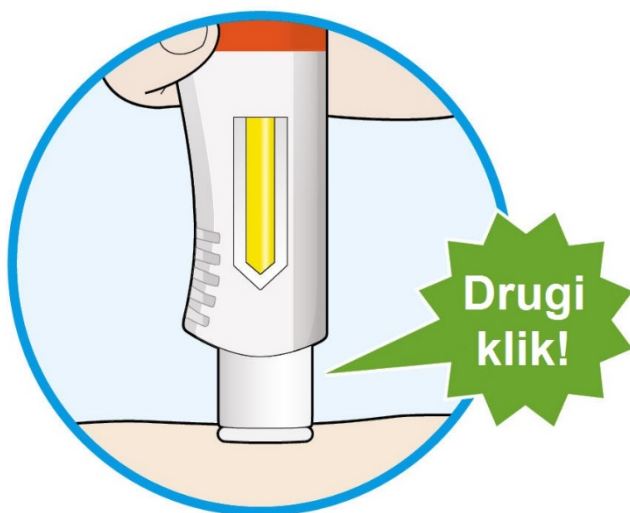
**4. Nastavite držati brizgalicu čvrsto priljubljenom uz kožu.**

- Prozorčić će početi poprimati žutu boju.
- Injekcija može potrajati do 15 sekundi.



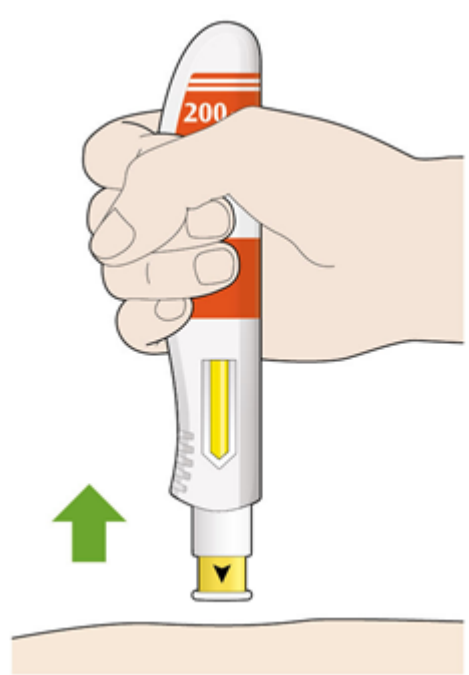
5. Čut ćete još jedan ‘klik’. Prije nego što uklonite brizgalicu, uvjerite se da je cijeli prozorčić postao žut.

- Čak i ako ne čujete drugi ‘klik’, ipak provjerite je li prozorčić postao posve žut.
- ✗ Ako prozorčić nije postao posve žut, **nemojte** primijeniti još jednu dozu bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.



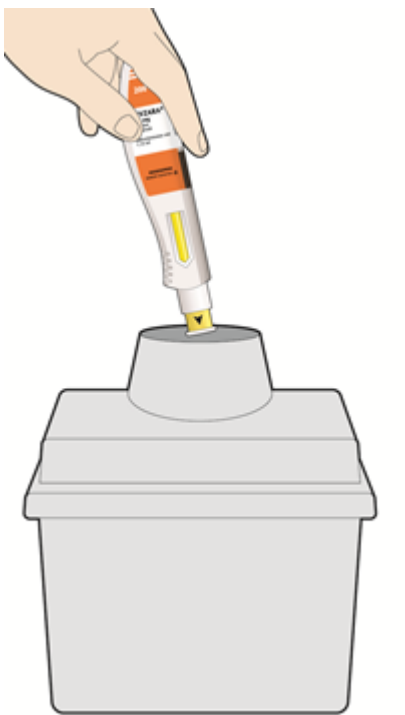
6. Podignite brizgalicu s kože.

- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja.
- ✗ **Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



**7. Odložite upotrijebljenu brizgalicu i zatvarač u neprobojni spremnik odmah nakon uporabe.**

- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljenu brizgalicu u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** reciklirati neprobojni spremnik.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti spremnik.



**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za sarilumab, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Kumulativno je prijavljeno ukupno 213 slučajeva s 220 prijavljenih događaja pneumonije (95 slučajeva iz kliničkih ispitivanja i 118 iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet). Od toga je 85% događaja bilo ozbiljno, a 8 je imalo smrtni ishod. Od 101 događaja (iz 95 slučajeva) prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, *dechallenge* (ili trajni ili privremeni) je prijavljen kod 64% događaja u kojima je ta informacija bila navedena.

Što se tiče celulitisa, do datuma zaključivanja baze podataka ovog PSUR-a kumulativno je prijavljeno ukupno 132 slučaja sa 138 prijavljenih događaja celulitisa, od kojih je 46% bilo iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Od 80 štetnih događaja celulitisa prijavljenih u kliničkim ispitivanjima, ozbiljno je bilo njih 33, a 48 je bilo povezano s celulitisom (uključujući 22 ozbiljna). Od 58 štetnih događaja celulitisa prijavljenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, ozbiljno je bilo njih 57.

Trenutni sažetak opisa svojstava lijeka za sarilumab u dijelu 4.4 pod upozorenjima o ozbiljnim infekcijama i u dijelu 4.8 pod opisom odabranih nuspojava (infekcija) navodi kako su „najčešće primijećene ozbiljne infekcije kod primjene lijeka Kevzara uključivale pneumoniju i celulitis“.

U kliničkim ispitivanjima, pneumonija je prijavljena s učestalosti od 2,8% a celulitis s učestalosti od 2,9% u populacijskoj skupini iz koje su prikupljeni podaci o dugotrajnoj sigurnosti primjene (skupina 2, kao što je navedeno u europskom javnom izvješću o procjeni sarilumaba). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeno je 118 slučajeva pneumonije i 61 slučaj celulitisa.

Međutim, pneumonija i celulitis se ne nalaze u tabličnom prikazu nuspojava u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka. Stoga je PRAC zatražio da se pneumonija i celulitis dodaju u tablični prikaz nuspojava u dijelu 4.8, s učestalosti „manje često“. Uputa o lijeku je ažurirana se sukladno tome. Dodatno, ovom procedurom obuhvaćena je i manja izmjena naslova tabličnog prikaza nuspojava u dijelu 4.8.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za sarilumab, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) sarilumab nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.