

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

150 mg solução injetável

Cada seringa pré-cheia de dose única contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

Cada caneta pré-cheia de dose única contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

200 mg solução injetável

Cada seringa pré-cheia de dose única contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

Cada caneta pré-cheia de dose única contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

O sarilumab é um anticorpo monoclonal seletivo para o recetor da interleucina-6 (IL-6), produzido em células ovárias de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução estéril transparente, incolor a amarelo-claro, com um pH aproximado de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Kevzara em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos com uma resposta inadequada a, ou intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARD). O Kevzara pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX seja inadequado (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser administrado e monitorizado por profissionais de saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da artrite reumatoide. Os doentes tratados com Kevzara deverão receber o cartão de alerta do doente.

Posologia:

A dose recomendada de Kevzara é de 200 mg uma vez a cada 2 semanas, administrada por injeção subcutânea.

Recomenda-se a redução da dose de 200 mg a cada 2 semanas para 150 mg a cada 2 semanas para a gestão da neutropenia, trombocitopenia e aumento das enzimas hepáticas.

Modificação da dose:

O tratamento com Kevzara deve ser suspenso em doentes que desenvolvam uma infeção grave, até que a infeção esteja controlada.

Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com uma reduzida quantidade de neutrófilos, ou seja, com uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a $2 \times 10^9/L$.

Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com um número de contagem de plaquetas inferior a $150 \times 10^3/\mu L$.

Modificações da dose recomendadas em caso de neutropenia, trombocitopenia ou aumento das enzimas hepáticas (ver secções 4.4 e 4.8):

Reduzido número absoluto de neutrófilos (ver secção 5.1)	
Valor laboratorial (células $\times 10^9/L$)	Recomendação
ANC superior a 1	Deve manter-se a dose atual de Kevzara.
ANC 0,5-1	O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até $>1 \times 10^9/L$. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
ANC inferior a 0,5	O tratamento com Kevzara deve ser descontinuado.

Reduzido número de plaquetas	
Valor laboratorial (células $\times 10^3/\mu L$)	Recomendação
50 a 100	O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até $>100 \times 10^3/\mu L$. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
Menos de 50	Se confirmado em testes repetidos, o tratamento com Kevzara deve ser descontinuado.

Anomalias nas enzimas hepáticas	
Valor laboratorial	Recomendação
ALT >1 a $3 \times$ Limite superior do normal (ULN)	Deve ponderar-se uma modificação clinicamente adequada da dose de DMARDs concomitantes.
ALT >3 a $5 \times$ ULN	O tratamento com Kevzara deve ser suspenso até $<3 \times$ ULN. Pode então retomar-se o tratamento com Kevzara 150 mg a cada 2 semanas e aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
ALT $>5 \times$ ULN	O tratamento com Kevzara deve ser descontinuado.

Dose em falta

Se se esquecer de uma dose de Kevzara e tiverem passado 3 dias ou menos desde a falha da dose, a dose seguinte deve ser administrada o mais rapidamente possível. A dose seguinte deve ser

administrada à hora regular programada. Se tiverem passado 4 dias ou mais desde a dose em falta, a dose seguinte deve ser administrada na próxima toma programada. A dose não deve ser duplicada.

Populações especiais

Compromisso renal:

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. O Kevzara não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático:

A segurança e a eficácia do Kevzara não foram estudadas em doentes com compromisso hepático, incluindo doentes com serologia positiva para o vírus de hepatite B (VHB) ou vírus de hepatite C (VHC) (ver secção 4.4).

Idosos:

Não é necessário ajustar a dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 4.4).

População pediátrica:

A segurança e eficácia do Kevzara em crianças até 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

Modo de administração

Via subcutânea.

O conteúdo total (1,14 ml) da seringa pré-cheia/caneta pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea. Os locais de injeção (abdómen, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados em cada injeção. O Kevzara não deve ser injetado em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.

O doente pode autoinjetar o Kevzara ou o cuidador do doente pode administrar o Kevzara, caso o profissional de saúde que os acompanha decida que é a opção adequada. Antes da utilização do Kevzara, os doentes e/ou os cuidadores deverão receber formação adequada sobre a preparação e a administração do Kevzara.

Para obter mais informações sobre a administração deste medicamento, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Infecções graves ativas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade do Kevzara

Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, a denominação comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registados.

Infecções graves

Os doentes deverão ser vigiados atentamente quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção durante o tratamento com Kevzara (ver secções 4.2 e 4.8). Uma vez que há uma maior incidência de infeções na população idosa em geral, deve ter-se especial atenção ao tratar os idosos.

O Kevzara não deve ser administrado a doentes com infeção ativa, incluindo infeções localizadas. Ponderar os riscos e os benefícios do tratamento antes de começar a administrar Kevzara a doentes com:

- infeção crónica ou recorrente;
- antecedentes de infeções graves ou oportunistas;
- infeção por VIH;

- condições subjacentes que os possam predispor a infeções;
- que tenham estado expostos à tuberculose; ou
- que tenham vivido em, ou viajado para zonas de tuberculose endémica ou micoses endémicas.

O tratamento com Kevzara deve ser suspenso se um doente desenvolver uma infeção grave ou uma infeção oportunista.

Um doente que desenvolva uma infeção durante o tratamento com Kevzara também deve ser submetido imediatamente a exames de diagnóstico completos e adequados a um doente imunocomprometido; deve iniciar-se terapêutica antimicrobiana adequada e o doente deve ser vigiado atentamente.

Foram notificadas infeções graves e, por vezes, fatais devido a patogénios bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virais e outros patogénios oportunistas em doentes tratados com agentes imunossuppressores para a AR, incluindo o Kevzara. As infeções mais frequentemente observadas com Kevzara incluíam pneumonia e celulite (ver secção 4.8). Entre as infeções oportunistas, foram notificadas com Kevzara tuberculose, candidíase e pneumocistose. Em casos isolados, foram observadas infeções disseminadas, e não localizadas, em doentes frequentemente tratados concomitantemente com imunossuppressores, como MTX ou corticosteroides, os quais, a par da AR, podem predispor para infeções.

Tuberculose

Antes de iniciarem o tratamento com Kevzara, os doentes devem ser avaliados quanto a fatores de risco de tuberculose e testados quanto à presença de infeção latente. Os doentes com tuberculose latente ou ativa devem ser tratados com antimicobacterianos padrão antes de iniciarem o tratamento com Kevzara. Ponderar a aplicação de uma terapêutica para a tuberculose antes de iniciar o tratamento com Kevzara em doentes com antecedentes de tuberculose latente ou ativa para os quais não seja possível confirmar a realização de um curso de tratamento adequado, bem como para os doentes com teste negativo para tuberculose latente, mas que apresentem fatores de risco de infeção por tuberculose. Ao ponderar uma terapêutica para a tuberculose, poderá ser adequado consultar um médico com experiência em tuberculose.

Antes de iniciarem o tratamento, os doentes devem ser rigorosamente vigiados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de tuberculose, incluindo os doentes com teste negativo para infeção por tuberculose latente.

Reativação viral

Foi notificada reativação viral com terapêuticas imunossuppressoras biológicas. Foram observados casos de herpes zoster em estudos clínicos com Kevzara. Nos estudos clínicos não foram relatados casos de reativação por hepatite B; foram, no entanto, excluídos os doentes em risco de reativação.

Parâmetros laboratoriais

Número de neutrófilos

O tratamento com Kevzara foi associado a uma incidência mais elevada de redução do ANC. A redução do ANC não foi associada a uma maior incidência de infeções, incluindo infeções graves.

- Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com um reduzido número de neutrófilos, ou seja, com um ANC inferior a $2 \times 10^9/L$. Deve ser descontinuado o tratamento com Kevzara nos doentes que desenvolvam um ANC inferior a $0,5 \times 10^9/L$.
- O número de neutrófilos deve ser monitorizado 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e, subsequentemente, segundo critério de avaliação clínica. Para ver as modificações de dose recomendadas com base nos resultados do ANC, ver secção 4.2.
- Com base na farmacodinâmica das alterações no ANC, utilizar os resultados obtidos no final do intervalo de administração das doses ao ponderar uma modificação da dose (ver secção 5.1).

Número de plaquetas

O tratamento com Kevzara foi associado a uma redução do número de plaquetas em estudos clínicos. A redução das plaquetas não foi associada a acontecimentos hemorrágicos (ver secção 4.8).

- Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com um número de plaquetas inferior a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$. Em doentes que desenvolvam um número de plaquetas inferior a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, o tratamento com Kevzara deverá ser descontinuado.
- O número de plaquetas deve ser monitorizado 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e, subsequentemente, segundo critério de avaliação clínica. Para ver as modificações de dose recomendadas com base nos números de plaquetas, ver secção 4.2.

Enzimas hepáticas

O tratamento com Kevzara foi associado a uma maior incidência de elevações da transaminase. Estas elevações foram transitórias e não provocaram qualquer lesão hepática clinicamente evidente em estudos clínicos (ver secção 4.8). Observou-se uma maior frequência e uma maior magnitude destas elevações aquando da utilização de medicamentos potencialmente hepatotóxicos (por ex., MTX) em combinação com Kevzara.

Não se recomenda o início do tratamento com Kevzara em doentes com as transaminases elevadas, da ALT ou da AST superiores a $1,5 \times \text{ULN}$. Em doentes que desenvolvam uma ALT elevada, superior a $5 \times \text{ULN}$, o tratamento com Kevzara deverá ser descontinuado (ver secção 4.2).

Os níveis de ALT e AST devem ser monitorizados 4 a 8 semanas após o início da terapêutica e, subsequentemente, a cada 3 meses. Quando clinicamente indicado, ponderar outras provas funcionais hepáticas, como a bilirrubina. Para ver as modificações de dose recomendadas com base nas elevações das transaminases, ver secção 4.2.

Anomalias lipídicas

Os níveis lipídicos poderão ser reduzidos em doentes com inflamação crónica. O tratamento com Kevzara foi associado a aumentos dos parâmetros lipídicos, tais como o colesterol LDL, o colesterol HDL e/ou os triglicéridos (ver secção 4.8).

Os parâmetros lipídicos devem ser avaliados aproximadamente 4 a 8 semanas após o início do tratamento com Kevzara e, em seguida, com intervalos de aproximadamente 6 meses.

Os doentes devem ser geridos de acordo com as orientações clínicas para a hiperlipidemia.

Perfuração gastrointestinal

Foram relatados acontecimentos de perfuração gastrointestinal em estudos clínicos, essencialmente como complicações de diverticulite. Utilizar Kevzara com precaução em doentes com antecedentes de ulceração intestinal ou diverticulite. Os doentes que se apresentem com novos sintomas abdominais, como dor persistente com febre, deverão ser avaliados de imediato (ver secção 4.8).

Malignidades

O tratamento com imunossupressores pode gerar um risco acrescido de malignidades. Desconhece-se o impacto do tratamento com Kevzara sobre o desenvolvimento de malignidades, mas foram notificadas malignidades em estudos clínicos (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade associadas ao Kevzara (ver secção 4.8). Erupções cutâneas no local da injeção, erupções cutâneas e urticária foram as reações de hipersensibilidade mais frequentes. Os doentes devem ser aconselhados a procurarem assistência médica imediata se sentirem quaisquer sintomas de uma reação de hipersensibilidade. Em caso de ocorrer anafilaxia ou outra reação de hipersensibilidade, a administração de Kevzara deve ser interrompida de imediato. O Kevzara não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade conhecida ao sarilumab (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

O tratamento com Kevzara não é recomendado em doentes com doença hepática ativa ou compromisso hepático (ver secções 4.2 e 4.8).

Vacinas

Evitar a utilização concomitante de vacinas vivas, bem como vacinas vivas atenuadas, durante o tratamento com Kevzara, uma vez que não está estabelecida a segurança clínica. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infeção de pessoas que tenham recebido vacinas vivas para doentes tratados com Kevzara. Antes de iniciar o tratamento com Kevzara, recomenda-se que todos os doentes atualizem todas as suas imunizações, de acordo com as orientações atuais relativas a imunização. O intervalo entre a aplicação de vacinas vivas e o início do tratamento com Kevzara deve estar de acordo com as orientações atuais de vacinação no que diz respeito a agentes imunossuppressores (ver secção 4.5).

Risco cardiovascular

Os doentes com AR apresentam um risco acrescido de distúrbios cardiovasculares e os fatores de risco (por ex. hipertensão, hiperlipidemia) deverão ser geridos no âmbito da prática clínica habitual.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A exposição ao sarilumab não foi afetada quando coadministrado com MTX, com base nas análises farmacocinéticas da população e em comparações entre estudos. Não é expectável que a exposição ao MTX seja alterada pela coadministração de sarilumab; não foram no entanto reunidos dados clínicos. O Kevzara não foi investigado em combinação com inibidores da cinase Janus (JAK) ou com DMARD biológicos, como os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF).

Diversos estudos *in vitro* e estudos limitados *in vivo* em seres humanos demonstraram que as citocinas e os moduladores das citocinas podem influenciar a expressão e a atividade de enzimas específicas do citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4), podendo assim potencialmente alterar a farmacocinética de medicamentos concomitantes que sejam substratos destas enzimas. Níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) podem reduzir a atividade do CYP como, por exemplo, em doentes com AR, aumentando, por conseguinte, as concentrações do fármaco comparativamente com indivíduos que não tenham AR. O bloqueio da sinalização da IL-6 por antagonistas da IL-6R α , como o sarilumab, poderá inverter o efeito inibitório da IL-6 e repor a atividade do CYP, alterando assim as concentrações dos medicamentos.

A modulação do efeito da IL-6 sobre as enzimas do CYP pelo sarilumab poderá ser clinicamente relevante para os substratos do CYP com um estreito índice terapêutico, em que a dose é ajustada individualmente. Ao iniciar ou descontinuar Kevzara em doentes tratados com medicamentos à base de substrato do CYP, deve efetuar-se uma monitorização terapêutica do efeito (ex. varfarina) ou da concentração farmacológica (ex. teofilina) e ajustar a dose individual do medicamento, consoante o necessário.

Deve ter-se especial atenção em doentes que iniciem o tratamento com Kevzara enquanto submetidos a uma terapêutica com substratos do CYP3A4 (ex. contraceptivos orais ou estatinas), já que o Kevzara pode inverter o efeito inibitório da IL-6 e repor a atividade do CYP3A4, conduzindo a uma menor exposição e uma menor atividade do substrato do CYP3A4 (ver secção 5.2).

Não foi estudada a interação de sarilumab com substratos de outros CYPs (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de sarilumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O Kevzara não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a patologia clínica da mulher exija o tratamento com sarilumab.

Amamentação

Desconhece-se se o sarilumab é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após a ingestão. A excreção de sarilumab no leite não foi estudada em animais (ver secção 5.3).

Uma vez que as IgG1 são excretadas no leite humano, deve tomar-se uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com sarilumab, considerando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de sarilumab na fertilidade humana. Os estudos realizados com animais não demonstraram qualquer insuficiência ao nível da fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas com o Kevzara em estudos clínicos foram neutropenia, elevação da ALT, eritema no local de injeção, infeções das vias respiratórias superiores e infeções das vias urinárias. As reações adversas graves mais frequentes foram infeções (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança do Kevzara em combinação com DMARD foi avaliada com base em dados de sete estudos clínicos, dos quais dois controlados por placebo, que envolveram 2887 doentes (população de segurança a longo prazo). Destes doentes, 2170 foram tratados com Kevzara durante pelo menos 24 semanas, 1546 durante pelo menos 48 semanas, 1020 durante pelo menos 96 semanas e 624 durante pelo menos 144 semanas.

A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: *Lista das RAs*

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores
		Infeção das vias urinárias
		Nasofaringite
		Herpes oral

	Pouco frequentes	Pneumonia
		Celulite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia
	Frequentes	Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercolesterolemia
		Hipertrigliceridemia
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Transaminases aumentadas
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Eritema no local da injeção
		Prurido no local da injeção

*As reações adversas listadas na tabela foram notificadas em estudos clínicos controlados

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Na população controlada por placebo, as taxas de infeções foram de 84,5, 81,0 e 75,1 acontecimentos por 100 doentes-ano, nos grupos de 200 mg e 150 mg de Kevzara + DMARD e placebo + DMARD, respetivamente. As infeções mais frequentemente notificadas (5% a 7% dos doentes) foram infeções das vias respiratórias superiores, infeções das vias urinárias e nasofaringite. As taxas de infeções graves foram de 4,3, 3,0 e 3,1 acontecimentos por 100 doentes-ano, nos grupos de 200 mg, 150 mg de Kevzara + DMARD e placebo + DMARD, respetivamente.

Na população de segurança a longo prazo de Kevzara + DMARD, as taxas de infeções e infeções graves foram de 57,3 e 3,4 acontecimentos por 100 doentes-ano, respetivamente.

As infeções mais frequentemente observadas incluíam pneumonia e celulite. Foram notificados casos de infeção oportunista (ver secção 4.4).

As taxas globais de infeções e infeções graves na população em monoterapia com Kevzara foram consistentes com as taxas da população tratada com Kevzara + DMARD.

Perfuração gastrointestinal

Na população controlada por placebo, um doente tratado com Kevzara teve perfuração gastrointestinal (GI) (0,11 acontecimentos por 100 doentes-ano). Na população de segurança a longo prazo de Kevzara + DMARD, a taxa de perfurações GI foi de 0,14 acontecimentos por 100 doentes-ano.

Os relatórios de perfuração gastrointestinal foram notificados essencialmente como complicações de diverticulite, incluindo perfuração GI baixa e abscesso. A maioria dos doentes que desenvolveu perfurações gastrointestinais estava a tomar concomitantemente medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), corticosteroides ou metotrexato. Desconhece-se o contributo destes medicamentos concomitantes em associação com o Kevzara no desenvolvimento de perfurações gastrointestinais (ver secção 4.4).

Não se registaram notificações de perfuração gastrointestinal na população em monoterapia com Kevzara.

Reações de hipersensibilidade

Na população controlada por placebo, a proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a reações de hipersensibilidade foi superior entre os indivíduos tratados com Kevzara (0,9% no grupo de 200 mg, 0,5% no grupo de 150 mg) comparativamente com placebo (0,2%). As taxas de descontinuação devido a hipersensibilidade na população de segurança a longo prazo de Kevzara + DMARD e na população de monoterapia com Kevzara foram consistentes com as da população controlada por placebo. Na população controlada por placebo, 0,2% dos doentes tratados com Kevzara 200 mg q2w + DMARD notificaram acontecimentos adversos graves de reacções de hipersensibilidade e nenhum do grupo Kevzara 150 mg q2w + DMARD.

Reações no local da injeção

Na população controlada por placebo, foram relatadas reações no local da injeção em 9,5%, 8% e 1,4% dos doentes tratados com Kevzara 200 mg, 150 mg e placebo, respetivamente. Estas reações no local da injeção (incluindo eritema e prurido) foram de gravidade ligeira na maioria dos doentes. Dois doentes tratados com Kevzara (0,2%) descontinuaram o tratamento devido a reações no local da injeção.

Valores laboratoriais anómalos

Para ser possível uma comparação direta da frequência de valores laboratoriais anómalos entre o placebo e o tratamento ativo, utilizaram-se dados das semanas 0 a 12, uma vez que eram anteriores à possibilidade de os doentes transitarem de placebo para Kevzara.

Número de neutrófilos

Ocorreram reduções dos números de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 6,4% e 3,6% dos doentes dos grupos de 200 mg e 150 mg de Kevzara + DMARD, respetivamente, comparativamente com nenhum doente no grupo de placebo + DMARD. Ocorreram reduções dos números de neutrófilos abaixo de $0,5 \times 10^9/L$ em 0,8% e 0,6% dos doentes dos grupos de 200 mg e 150 mg de Kevzara + DMARD, respetivamente. Nos doentes que expressaram uma redução do número absoluto de neutrófilos (ANC), a modificação do regime de tratamento, como a interrupção de Kevzara ou a redução da dose, conduziram a um aumento ou à normalização do ANC (ver secção 4.2). A redução do ANC não foi associada a uma maior incidência de infeções, incluindo infeções graves.

Na população de segurança a longo prazo Kevzara + DMARD e na população da monoterapia com Kevzara, as observações dos números de neutrófilos foram consistentes com as registadas na população controlada por placebo (ver secção 4.4).

Número de plaquetas

Ocorreram reduções dos números de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3/\mu L$ em 1,2% e 0,6% dos doentes dos grupos de 200 mg e 150 mg Kevzara + DMARD, respetivamente, comparativamente com nenhum doente no grupo de placebo + DMARD.

Na população de segurança a longo prazo Kevzara + DMARD e na população da monoterapia com Kevzara, as observações dos números de plaquetas foram consistentes com as registadas na população controlada por placebo.

Não ocorreram acontecimentos hemorrágicos associados a reduções do número de plaquetas.

Enzimas hepáticas

As anomalias ao nível das enzimas hepáticas encontram-se resumidas na Tabela 2. Em doentes com enzimas hepáticas elevadas, a modificação do regime de tratamento, por exemplo a interrupção do Kevzara ou a redução da dose, conduziu a uma redução ou à normalização das enzimas hepáticas (ver secção 4.2). Estas elevações não foram associadas a aumentos clinicamente relevantes da bilirrubina direta, nem foram associadas a evidências clínicas de hepatite ou insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Tabela 2: Incidência de anomalias ao nível das enzimas hepáticas em estudos clínicos controlados

	Placebo + DMARD N = 661	Kevzara 150 mg + DMARD N = 660	Kevzara 200 mg + DMARD N = 661	Monoterapia com Kevzara qualquer dose N = 467
AST				
>3 x ULN – 5 x ULN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
>5 x ULN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALT				
>3 x ULN – 5 x ULN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
>5 x ULN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

Lípidos

Os parâmetros lipídicos (LDL, HDL e triglicéridos) foram avaliados pela primeira vez às 4 semanas após o início do tratamento com Kevzara + DMARD na população controlada por placebo. Na semana 4, o LDL médio tinha aumentado 14 mg/dl; os triglicéridos médios aumentaram 23 mg/dl; e o HDL médio aumentou 3 mg/dl. Após a semana 4, não se observaram aumentos adicionais. Não se observaram diferenças significativas entre doses.

Na população de segurança a longo prazo tratada com Kevzara + DMARD e na população em monoterapia com Kevzara, as observações dos parâmetros lipídicos foram consistentes com as registadas na população controlada por placebo.

Imunogenicidade

À semelhança de todas as proteínas terapêuticas, Kevzara apresenta um potencial de imunogenicidade.

Na população controlada por placebo, 4,0%, 5,6% e 2,0% dos doentes tratados com Kevzara 200 mg + DMARD, Kevzara 150 mg + DMARD e placebo + DMARD, respetivamente, apresentaram uma resposta positiva na análise de anticorpos antifármaco (ADA). Foram detetadas respostas positivas no ensaio de anticorpos neutralizantes (NAb) em 1,0%, 1,6% e 0,2% dos doentes tratados com Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg e placebo, respetivamente.

Na população em monoterapia com Kevzara, as observações foram consistentes com as da população tratada com Kevzara + DMARD.

A formação de anticorpos antifármaco (ADA) poderá afetar a farmacocinética de Kevzara. Não se observou qualquer correlação entre o desenvolvimento de ADA e a perda de eficácia ou acontecimentos adversos.

A deteção de uma resposta imunológica depende em grande medida da sensibilidade e da especificidade dos ensaios utilizados e das condições de teste. Por estes motivos, a comparação da incidência de anticorpos anti-Kevzara com a incidência de anticorpos anti-outros produtos poderá ser errónea.

Malignidades

Na população controlada por placebo, ocorreu a mesma taxa de malignidades nos doentes tratados com Kevzara + DMARD ou placebo + DMARD (1,0 acontecimento por 100 doentes-ano).

Na população de segurança a longo prazo tratada com Kevzara + DMARD e na população em monoterapia com Kevzara, as taxas de malignidades foram consistentes com a taxa observada na população controlada por placebo (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

São limitados os dados disponíveis sobre a sobredosagem de Kevzara. Não existe um tratamento específico em caso de sobredosagem de Kevzara. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser vigiado de perto e receber tratamento sintomático, devendo ser instituídas medidas de apoio conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina.

Código ATC: L04AC14

Mecanismo de ação

O sarilumab é um anticorpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se liga com especificidade ao recetor da IL-6 solúveis e aos ligados a membranas (IL-6R α) e que inibe a sinalização mediada pela IL-6, a qual envolve uma glicoproteína transdutora de sinal 130 (gp130) ubíqua e o Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição 3 (STAT-3).

Em ensaios funcionais baseados em células humanas, o sarilumab conseguiu bloquear a via de sinalização da IL-6, medida como inibição do STAT-3, apenas na presença da IL-6.

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que estimula diversas respostas celulares, como a proliferação, a diferenciação, a sobrevivência e a apoptose, e que pode ativar hepatócitos de modo a libertarem proteínas de fase aguda, inclusive a proteína C-reativa (PCR) e a amiloide A sérica. Encontra-se níveis elevados de IL-6 no líquido sinovial dos doentes com artrite reumatoide, os quais desempenham um papel importante, tanto na inflamação patológica como na destruição articular, que constituem os traços distintivos da AR. A IL-6 está envolvida em diversos processos fisiológicos, como a migração e a ativação de células T, células B, monócitos e osteoclastos, o que conduz a inflamação sistémica, inflamação sinovial e erosão óssea em doentes com AR.

A atividade do sarilumab na redução da inflamação está associada a alterações laboratoriais, como a redução do ANC e a elevação dos lípidos (ver secção 4.4).

Efeitos farmacodinâmicos

Após a administração de uma dose única subcutânea (SC) de sarilumab 200 mg e 150 mg em doentes com AR, observou-se uma redução rápida dos níveis de PCR. Os níveis foram reduzidos até ao nível normal logo 4 dias após o início do tratamento. Após a administração de uma dose única de sarilumab, em doentes com AR, o ANC diminuiu até ao nadir entre 3 a 4 dias e, subsequentemente, recuperou em direção ao valor do início do estudo (ver secção 4.4). O tratamento com sarilumab gerou reduções do fibrinogénio e da amiloide A sérica, bem como aumentos da hemoglobina e da albumina sérica.

Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de Kevzara foram avaliadas em três estudos multicêntricos aleatorizados, com dupla ocultação e controlados (o MOBILITY e o TARGET foram estudos controlados por placebo e o MONARCH foi um estudo controlado com um comparador ativo), em doentes com mais de 18 anos de idade com artrite reumatoide ativa moderada a grave, diagnosticada segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR). Os doentes apresentavam pelo menos 8 articulações sensíveis e 6 articulações tumefactas no início do estudo.

Estudos controlados com placebo

O MOBILITY avaliou 1197 doentes com AR que haviam apresentado uma resposta clínica inadequada ao MTX. Os doentes receberam Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou placebo a cada 2 semanas, com MTX concomitante. Os parâmetros primários eram a proporção de doentes que alcançaram uma resposta ACR20 na semana 24, variações face ao início do estudo na classificação obtida com o questionário HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) na semana 16 e a variação face ao início do estudo na classificação total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) na semana 52.

O TARGET avaliou 546 doentes com AR que haviam apresentado uma resposta clínica inadequada ou sido intolerantes a um ou mais antagonistas do TNF- α . Os doentes receberam Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg ou placebo a cada 2 semanas, com DMARDs convencionais (cDMARDs) concomitantes. Os parâmetros primários foram a proporção de doentes que alcançaram uma resposta ACR20 na semana 24 e as variações face ao início do estudo na classificação HAQ-DI na semana 12.

Resposta clínica

A Tabela 3 apresenta as percentagens de doentes tratados com Kevzara + DMARDs que alcançaram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 no MOBILITY e no TARGET. Em ambos os estudos, os doentes tratados com 200 mg ou 150 mg de Kevzara + DMARDs a cada duas semanas apresentaram na semana 24 taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 mais elevadas comparativamente com os doentes tratados com placebo. Estas respostas persistiram ao longo de 3 anos de terapêutica num estudo de extensão aberto.

No MOBILITY, uma maior proporção de doentes tratados com Kevzara 200 mg ou 150 mg a cada duas semanas mais MTX alcançou a remissão, definida como uma classificação (DAS28-CRP) *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein* <2,6 comparativamente com placebo + MTX na semana 52. Os resultados do TARGET às 24 semanas foram semelhantes aos resultados do MOBILITY às 52 semanas (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resposta clínica nas semanas 12, 24 e 52 em estudos controlados por placebo, MOBILITY e TARGET

	Percentagem de doentes					
	MOBILITY Respondedores inadequados ao MTX			TARGET Respondedores inadequados a inibidores do TNF		
	Placebo + MTX N = 398	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + cDMA RDs* N = 181	Kevzara 150 mg + cDMARDs* N = 181	Kevzara 200 mg + cDMARDs* N = 184
Semana 12						
Remissão DAS28-CRP (<2,6)	4,8%	18,0% ^{†††}	23,1% ^{†††}	3,9%	17,1% ^{†††}	17,9% ^{†††}
ACR20	34,7%	54,0% ^{†††}	64,9% ^{†††}	37,6%	54,1% [†]	62,5% ^{†††}
ACR50	12,3%	26,5% ^{†††}	36,3% ^{†††}	13,3%	30,4% ^{†††}	33,2% ^{†††}
ACR70	4,0%	11,0% ^{††}	17,5% ^{†††}	2,2%	13,8% ^{†††}	14,7% ^{†††}
Semana 24						
Remissão DAS28-CRP (<2,6)	10,1%	27,8% ^{†††}	34,1% ^{†††}	7,2%	24,9% ^{†††}	28,8% ^{†††}
ACR20[‡]	33,4%	58,0% ^{†††}	66,4% ^{†††}	33,7%	55,8% ^{†††}	60,9% ^{†††}
ACR50	16,6%	37,0% ^{†††}	45,6% ^{†††}	18,2%	37,0% ^{†††}	40,8% ^{†††}
ACR70	7,3%	19,8% ^{†††}	24,8% ^{†††}	7,2%	19,9% ^{††}	16,3% [†]
Semana 52						
Remissão DAS28-CRP (<2,6)	8,5%	31,0% ^{†††}	34,1% ^{†††}	NA [§]	NA [§]	NA [§]
ACR20	31,7%	53,5% ^{†††}	58,6% ^{†††}			
ACR50	18,1%	40,0% ^{†††}	42,9% ^{†††}			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Resposta clínica significativa	3,0%	12,8% ^{†††}	14,8% ^{†††}			

* Os cDMARDs do TARGET incluíam MTX, sulfasalazina, leflunomida e hidroxicloroquina

[†] valor de p <0,01 para a diferença relativamente ao placebo

^{††} valor de p <0,001 para a diferença relativamente ao placebo

^{†††} valor de p <0,0001 para a diferença relativamente ao placebo

[‡] Parâmetro primário

[§] NA=Não aplicável, uma vez que o TARGET foi um estudo com uma duração de 24 semanas

[¶] Resposta clínica significativa = ACR70 durante pelo menos 24 semanas consecutivas durante o período de 52 semanas.

Tanto no MOBILITY como no TARGET, observaram-se taxas de resposta ACR20 mais elevadas no espaço de 2 semanas comparativamente ao placebo, as quais se mantiveram ao longo dos estudos (ver Figuras 1 e 2).

Figura 1: Percentagem de resposta ACR20 por visita no MOBILITY

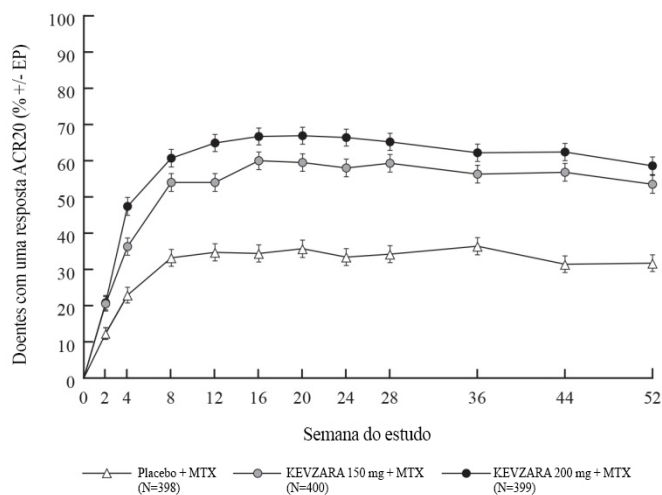
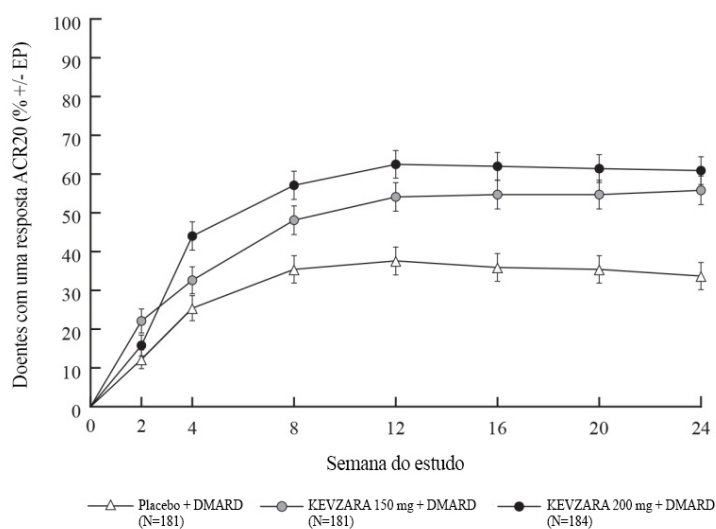


Figura 2: Percentagem de resposta ACR20 por visita no TARGET



Os resultados das componentes dos critérios de resposta ACR na semana 24 para o MOBILITY e o TARGET são apresentados na Tabela 4. Os resultados do MOBILITY às 52 semanas foram semelhantes aos resultados do TARGET às 24 semanas.

Tabela 4: Reduções médias desde o início do estudo até à semana 24 em componentes da classificação ACR

	MOBILITY			TARGET		
Componente (intervalo)	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZAR A 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	KEVZAR A 200 mg q2w* + MTX (N = 399)	Placebo + cDMARDs (N = 181)	KEVZAR A 150 mg q2w* + cDMARDs (N = 181)	KEVZAR A 200 mg q2w* + cDMARDs (N = 184)
Articulações sensíveis (0-68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Articulações tumefactas (0-66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
EVA dor [†] (0-100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
EVA global do médico [‡] (0-100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
EVA global do doente [‡] (0-100 mm)	-19,55	-30,41 ^{†††}	-35,07 ^{†††}	-28,06	-33,88 ^{††}	-37,36 ^{†††}
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62 ^{†††}	-0,64 ^{†††}	-0,52	-0,60 [†]	-0,69 ^{††}
PCR	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

* q2w = a cada 2 semanas

[‡] Escala visual analógica

[†] valor de p <0,01 para a diferença relativamente ao placebo

^{††} valor de p <0,001 para a diferença relativamente ao placebo

^{†††} valor de p <0,0001 para a diferença relativamente ao placebo

Resposta radiográfica

No MOBILITY, avaliou-se radiograficamente as lesões estruturais nas articulações, as quais foram expressas como uma alteração na Classificação Total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) e os seus componentes, a classificação da erosão e a classificação do estreitamento do espaço articular na semana 52. Foram realizadas radiografias das mãos e dos pés no início do estudo, após 24 semanas e após 52 semanas, sendo estas classificadas de modo independente por, pelo menos, dois avaliadores experientes que desconheciam o grupo de tratamento e o número da consulta.

Ambas as doses de Kevzara + MTX foram superiores a placebo + MTX no que toca à variação da mTSS face ao início do estudo nas semanas 24 e 52 (ver Tabela 5). Comparativamente com o grupo de placebo, nos grupos de tratamento com sarilumab foi notificada uma menor progressão das classificações, tanto da erosão como do estreitamento do espaço articular, às 24 e às 52 semanas.

O tratamento com Kevzara + MTX foi associado a uma progressão radiográfica das lesões estruturais significativamente menor à observada com placebo. Na semana 52, 55,6% dos doentes tratados com Kevzara 200 mg e 47,8% dos doentes tratados com Kevzara 150 mg não apresentavam progressão de qualquer lesão estrutural (definida por uma alteração da TSS de zero ou menos), comparativamente com 38,7% dos doentes tratados com placebo.

O tratamento com Kevzara 200 mg e 150 mg + MTX inibiu em 91% e 68%, respetivamente, a progressão de lesões estruturais comparativamente com placebo + MTX, na semana 52.

A eficácia de sarilumab com DMARDs concomitantes sobre a inibição da progressão radiográfica, avaliada no âmbito dos parâmetros primários na semana 52 no MOBILITY, foi sustentada durante até três anos a partir do início do tratamento.

Tabela 5: Variação radiográfica média face ao início do estudo, nas semanas 24 e 52 no MOBILITY

	MOBILITY		
	Respondedores inadequados ao MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	Kevzara 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	Kevzara 200 mg q2w* + MTX (N = 399)
Variação média na semana 24			
Classificação total de Sharp modificada (mTSS)	1,22	0,54 [†]	0,13 ^{††}
Classificação de erosão (0-280)	0,68	0,26 [†]	0,02 ^{††}
Classificação de estreitamento do espaço articular	0,54	0,28	0,12 [†]
Variação média na semana 52			
Classificação total de Sharp modificada (mTSS) [‡]	2,78	0,90 ^{††}	0,25 ^{††}
Classificação de erosão (0-280)	1,46	0,42 ^{††}	0,05 ^{††}
Classificação de estreitamento do espaço articular	1,32	0,47 [†]	0,20 ^{††}

* q2w=a cada duas semanas

[†] valor de p <0,001

^{††} valor de p <0,0001

[‡] Parâmetro primário

Resposta de funcionamento físico

No MOBILITY e no TARGET, o funcionamento físico e a incapacidade foram avaliados com o questionário HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Os doentes tratados com Kevzara 200 mg ou 150 mg + DMARDs a cada duas semanas demonstraram uma melhoria nas funções físicas desde o início do estudo superior à do placebo nas semanas 16 e 12, no MOBILITY e no TARGET, respetivamente.

O MOBILITY demonstrou uma melhoria significativa das funções físicas, medidas pelo HAQ-DI na semana 16, comparativamente com placebo (-0,58, -0,54 e -0,30 para Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX e placebo + MTX, a cada duas semanas, respetivamente). O TARGET demonstrou uma melhoria significativa das classificações HAQ-DI na semana 12 comparativamente com placebo (-0,49, -0,50 e -0,29 para Kevzara 200 mg + DMARDs, Kevzara 150 mg + DMARDs e placebo + DMARDs, a cada duas semanas, respetivamente).

No MOBILITY, a melhoria das funções físicas medida pelo HAQ-DI manteve-se até à semana 52 (-0,75, -0,71 e -0,46 para os grupos de tratamento de Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 150 mg + MTX e placebo + MTX, respetivamente).

Os doentes tratados com Kevzara + MTX (47,6% no grupo de tratamento de 200 mg e 47,0% no grupo de tratamento de 150 mg) alcançaram uma melhoria clinicamente relevante na classificação HAQ-DI (variação face ao início do estudo $\geq 0,3$ unidades) na semana 52 comparativamente com 26,1% no grupo de tratamento com placebo + MTX.

Resultados relatados pelo doente

O estado geral de saúde foi avaliado com o *Short Form health survey* (SF-36). No MOBILITY e no TARGET, os doentes tratados com Kevzara 200 mg + DMARDs a cada duas semanas ou Kevzara 150 mg + DMARDs a cada duas semanas demonstraram uma maior melhoria desde o início do estudo comparativamente com placebo + DMARDs no resumo da componente física (RCF) e nenhum agravamento do resumo da componente mental (RCM) na semana 24. Os doentes tratados com Kevzara 200 mg + DMARDs relataram uma maior melhoria comparativamente com placebo nos domínios de *Funções Físicas*, *Papel da Componente Física*, *Dor Física*, *Percepção Geral da Saúde*, *Vitalidade*, *Funcionamento Social* e *Saúde Mental*.

A fadiga foi avaliada com a escala de avaliação da fadiga FACIT. No MOBILITY e no TARGET, os doentes tratados com sarilumab 200 mg + DMARDs a cada duas semanas ou sarilumab 150 mg + DMARDs a cada duas semanas demonstraram uma maior melhoria desde o início do estudo comparativamente com placebo + DMARDs.

Estudo controlado por comparador ativo

O MONARCH foi um estudo aleatorizado com dupla ocultação e dupla simulação, com a duração de 24 semanas, que comparou a monoterapia com Kevzara 200 mg com a monoterapia com adalimumab 40 mg administrado por via subcutânea a cada duas semanas em 369 doentes com AR ativa moderada a grave que não eram adequados para o tratamento com MTX, incluindo aqueles que eram intolerantes ou respondedores inadequados ao MTX.

O Kevzara 200 mg foi superior ao adalimumab 40 mg na redução da atividade da doença e na melhoria do funcionamento físico, sendo que mais doentes alcançaram a remissão clínica no espaço de 24 semanas (ver Tabela 6).

Tabela 6: Resultados de eficácia no MONARCH

	Adalimumab 40 mg q2w* (N = 185)	Kevzara 200 mg q2w (N = 184)
DAS28-ESR (parâmetro primário) Valor de p versus adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) <0,0001
Remissão DAS28-ESR (<2,6), n (%) Valor de p versus adalimumab	13 (7,0%)	49 (26,6%) <0,0001
Resposta ACR20, n (%) Valor de p versus adalimumab	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
Resposta ACR50, n (%) Valor de p versus adalimumab	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
Resposta ACR70, n (%) Valor de p versus adalimumab	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI Valor de p versus adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

*Inclui doentes que aumentaram a frequência de administração de adalimumab 40 mg para todas as semanas, devido a resposta inadequada.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kevzara (sarilumab) em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a artrite idiopática crónica (incluindo artrite reumatoide, espondiloartrite, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de sarilumab foi caracterizada em 2186 doentes com AR tratados com sarilumab, em que se incluíam 751 doentes tratados com 150 mg e 891 doentes tratados com 200 mg por via subcutânea a cada duas semanas, durante um período de até 52 semanas.

Absorção

Calculou-se que a biodisponibilidade absoluta de sarilumab após injeção SC era de 80% por análise de farmacocinética da população. O $t_{\text{máx}}$ mediano após uma dose única subcutânea foi observado em 2 a 4 dias. Após várias doses de 150 para 200 mg a cada duas semanas, alcançou-se uma situação estável em 12 a 16 semanas, com uma acumulação 2 a 3 vezes superior, comparativamente com a exposição à dose única.

Para o regime posológico de 150 mg a cada duas semanas, a área sob a curva (AUC) de situação estável, a $C_{\text{mín.}}$ e a $C_{\text{máx.}}$ médias (\pm desvio padrão, DP) estimadas do sarilumab foram de 210 ± 115 mg/dia/l, $6,95 \pm 7,60$ mg/l e $20,4 \pm 8,27$ mg/l, respetivamente.

Para o regime posológico de 200 mg a cada duas semanas, a AUC de situação estável, a $C_{\text{mín.}}$ e a $C_{\text{máx.}}$ médias (\pm DP) estimadas do sarilumab foram de 396 ± 194 mg/dia/l, $16,7 \pm 13,5$ mg/l e $35,4 \pm 13,9$ mg/l, respetivamente.

Num estudo de usabilidade, a exposição ao sarilumab após 200 mg Q2W foi ligeiramente superior ($C_{\text{máx.}}$ + 24-34%, $AUC_{(0-2w)}$ +7-21%) após a utilização de uma caneta pré-cheia em comparação com a seringa pré-cheia.

Distribuição

Em doentes com AR, o volume de distribuição aparente em situação estável foi de 8,3 L.

Biotransformação

A via metabólica do sarilumab não foi caracterizada. Na qualidade de anticorpo monoclonal, espera-se que o sarilumab se degrade em pequenos peptídeos e aminoácidos através das vias catabólicas, do mesmo modo que a IgG endógena.

Eliminação

O sarilumab é eliminado por vias lineares e não lineares paralelas. Com concentrações mais elevadas, a eliminação faz-se predominantemente através da via proteolítica linear e não saturável, ao passo que, com concentrações mais reduzidas, predomina a eliminação não linear saturável mediada por um alvo. Estas vias de eliminação paralelas resultam numa semivida inicial de 8 a 10 dias, e no estado estável estima-se uma semivida efetiva de 21 dias.

Após a última dose em estado estável de 150 mg e 200 mg de sarilumab, os tempos medianos até se alcançar uma concentração não detetável são de 30 e 49 dias, respetivamente.

Os anticorpos monoclonais não são eliminados pelas vias renal ou hepática.

Linearidade/não linearidade

Observou-se em doentes com AR um aumento da exposição farmacocinética mais do que proporcional à dose. No estado estável, a exposição ao longo do intervalo de administração da dose, medida por uma AUC aumentou para cerca do dobro com um aumento de 1,33 vezes da dose, de 150 para 200 mg a cada duas semanas.

Interações com substratos do CYP450

A simvastatina é um substrato do CYP3A4 e do OATP1B1. Em 17 doentes com AR, uma semana após uma administração subcutânea única de 200 mg de sarilumab, a exposição à simvastatina e ao ácido da simvastatina diminuiu 45% e 36%, respetivamente (ver secção 4.5)

Populações especiais

Idade, sexo, etnia e peso corporal

As análises de farmacocinética na população em doentes adultos com AR (intervalos de idades dos 18 aos 88 anos, sendo que 14% tinha mais de 65 anos) revelaram que a idade, o sexo e a etnia não influenciavam significativamente a farmacocinética do sarilumab.

O peso corporal influenciou a farmacocinética do sarilumab. Em doentes com um peso corporal mais elevado (>100 Kg), ambas as doses de 150 mg e 200 mg demonstraram eficácia; contudo os doentes com >100 Kg de peso alcançaram um maior benefício terapêutico com a dose de 200 mg.

Compromisso renal

Não se realizou um estudo formal do efeito do compromisso renal sobre a farmacocinética do sarilumab. O compromisso renal ligeiro a moderado não afetou a farmacocinética do sarilumab. Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não foram estudados doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não se realizou um estudo formal do efeito do compromisso hepático sobre a farmacocinética do sarilumab (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida, avaliação de risco carcinogénico e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

Não foram levados a cabo estudos com animais a longo prazo que estabelecessem o potencial carcinogénico de sarilumab. O peso das evidências a favor da inibição da IL-6R α aponta essencialmente para efeitos antitumorais mediados por vários mecanismos envolvendo predominantemente a inibição do STAT-3. Estudos *in vitro* e *in vivo* com sarilumab, utilizando linhas celulares de tumores humanos, demonstraram a inibição da ativação do STAT-3 e a inibição do crescimento tumoral em modelos animais com xenoenxertos de tumores humanos.

Estudos de fertilidade realizados em ratinhos macho e fêmea, utilizando um anticorpo murino de substituição anti-IL-6R α do ratinho, não revelaram qualquer défice de fertilidade.

Num estudo de toxicidade aumentada para o desenvolvimento pré-/pós-natal, macacas *Cynomolgus* prenhas receberam sarilumab uma vez por semana, por via intravenosa, desde o início da gestação até ao parto natural (cerca de 21 semanas). A exposição da mãe, até cerca de 83 vezes superior à exposição humana, com base na AUC após doses subcutâneas de 200 mg a cada 2 semanas, não provocou qualquer efeito na mãe nem no embrião/feto. O sarilumab não teve qualquer efeito na manutenção da gravidez ou nos recém-nascidos avaliados até 1 mês após o parto em medições do peso corporal, em parâmetros de desenvolvimento funcional ou morfológico, incluindo avaliações do esqueleto, na imunofenotipagem de linfócitos de sangue periférico e em avaliações microscópicas. O sarilumab foi detetado no soro de recém-nascidos até 1 mês de idade. Não foi estudada a excreção de sarilumab no leite das macacas *Cynomolgus*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Arginina

Polissorbato 20

Sacarose

Água para soluções injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

36 meses.

Uma vez retirado do frigorífico, Kevzara deve ser administrado no prazo de 14 dias e não deve ser conservado acima de 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Todas as apresentações contêm uma solução de 1,14 ml numa seringa (vidro de tipo 1) equipada com uma agulha espiralada em aço inoxidável e um êmbolo com batente elastomérico.

Seringa pré-cheia 150 mg:

A seringa pré-cheia de utilização única tem uma tampa de proteção da agulha elastomérica em estireno-butadieno e está equipada com uma haste de êmbolo branca em poliestireno e um apoio para os dedos em polipropileno laranja claro.

Seringa pré-cheia 200 mg:

A seringa pré-cheia de utilização única tem uma tampa de proteção da agulha elastomérica em estireno-butadieno e está equipada com uma haste de êmbolo branca em poliestireno e um apoio para os dedos em polipropileno laranja escuro.

Caneta pré-cheia 150 mg:

Os componentes da seringa são previamente montados para formar uma caneta pré-cheia de utilização única, com uma proteção de agulha de cor amarela e uma tampa laranja-claro.

Caneta pré-cheia 200 mg:

Os componentes da seringa são previamente montados para formar uma caneta pré-cheia de utilização única, com uma proteção de agulha de cor amarela e uma tampa de cor laranja-escuro.

Tamanhos das embalagens:

- 1 seringa pré-cheia
- 2 seringas pré-cheias
- Embalagem múltipla com 6 (3 conjuntos de 2) seringas pré-cheias
- 1 caneta pré-cheia
- 2 canetas pré-cheias
- Embalagem múltipla com 6 (3 conjuntos de 2) canetas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa pré-cheia/caneta pré-cheia deve ser inspecionada antes da utilização. A solução não deve ser utilizada se se apresentar turva, descorada ou se contiver partículas, ou se houver qualquer dano aparente em qualquer parte do dispositivo.

Depois de retirar a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia do frigorífico, deve aguardar-se até que fique à temperatura ambiente (<25°C) antes de se injetar o Kevzara.

O folheto informativo contém instruções detalhadas sobre a administração de Kevzara numa seringa pré-cheia/caneta pré-cheia.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após a utilização, colocar a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia num recipiente resistente a perfuração e descartar conforme exigido na regulamentação local. Não reciclar o recipiente. Manter o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

Data da primeira autorização: 23 de Junho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
12144
Estados Unidos da América

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento do Kevzara em cada Estado-Membro, o Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá chegar a acordo com as autoridades nacionais competentes relativamente ao conteúdo e formato do cartão de alerta do doente, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos.

O TAIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde o Kevzara é comercializado, é disponibilizado a cada profissional de saúde, que pretender prescrever Kevzara o cartão de alerta do doente.

O cartão de alerta do doente deverá conter as seguintes mensagens-chave:

- Uma mensagem de advertência para os Profissionais de Saúde que estejam a tratar o doente, inclusive em condições de urgência, que este está a usar Kevzara.
- Que o tratamento com Kevzara pode aumentar os riscos de infeções graves, neutropenia e perfuração intestinal.
- Educar os doentes sobre os sinais ou sintomas que possam representar infeções graves ou perfurações gastrointestinais, para que procurem atendimento médico de imediato.
- Contatos detalhados do prescritor de Kevzara.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE 2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
2 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR com a *blue box* – EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 6
(3 EMBALAGENS DE 2) SERINGAS PRÉ-CHEIAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/002 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR sem a *blue box* – 2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS (APRESENTAÇÃO EM EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

2 seringas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/002 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE 2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
2 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR com a *blue box* – EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 6
(3 EMBALAGENS DE 2) SERINGAS PRÉ-CHEIAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) seringas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/004 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR sem a *blue box* – 2 SERINGAS PRÉ-CHEIAS (APRESENTAÇÃO EM EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

2 seringas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/004 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – CONJUNTO DE 2 CANETAS PRÉ-CHEIAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
2 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR com a *blue box* – EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 6
(3 EMBALAGENS DE 2) CANETAS PRÉ-CHEIAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) canetas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/006 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR sem a *blue box* – 2 CANETAS PRÉ-CHEIAS (APRESENTAÇÃO EM EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

2 canetas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/006 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA – CONJUNTO DE 2 CANETAS PRÉ-CHEIAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
2 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR com a *blue box* – EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 6
(3 EMBALAGENS DE 2) CANETAS PRÉ-CHEIAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

Embalagem múltipla: 6 (3 embalagens de 2) canetas pré-cheias.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/008 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR sem a *blue box* – 2 CANETAS PRÉ-CHEIAS (APRESENTAÇÃO EM EMBALAGEM MÚLTIPLA)

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

2 canetas pré-cheias. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/008 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE 1 SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE 1 SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

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

Cada seringa pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 150 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (131,6 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA – EMBALAGEM DE 1 CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

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

Cada caneta pré-cheia contém 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 caneta pré-cheia

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea
Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Data de retirada do frigorífico: .../.../...

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

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

sanofi-aventis groupe:
54, rue la Boétie
75008 Paris
França

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

EU/1/17/1196/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

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

KEVZARA 150 mg injetável
sarilumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

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

KEVZARA 200 mg injetável
sarilumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

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

CANETA PRÉ-CHEIA

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

KEVZARA 150 mg injectável
sarilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

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

CANETA PRÉ-CHEIA

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

KEVZARA 200 mg injetável
sarilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Sarilumab

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, receberá um cartão de alerta do doente, que contém informações de segurança importantes de que necessita antes e durante o tratamento com Kevzara.

O que contém este folheto

1. O que é Kevzara e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara
3. Como utilizar Kevzara
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kevzara
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kevzara e para que é utilizado

O que é Kevzara

Kevzara contém a substância ativa sarilumab. Trata-se de um tipo de proteína designada por anticorpo monoclonal.

Para que é utilizado Kevzara

O Kevzara é utilizado para tratar adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave se um tratamento anterior não tiver sido suficientemente eficaz ou não tiver sido tolerado. O Kevzara pode ser utilizado sozinho ou em conjunto com um medicamento chamado metotrexato.

Poderá ajudá-lo :

- retardando as lesões nas articulações
- melhorando a sua capacidade de realizar atividades diárias.

Como funciona o Kevzara

- O Kevzara fixa-se a outra proteína chamada recetor da interleucina-6 (IL-6) e bloqueia a sua ação.
- A IL-6 desempenha um papel muito importante nos sintomas da artrite reumatoide, como a dor, articulações inchadas, rigidez matinal e fadiga.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara

Não utilize Kevzara:

- se tem alergia ao sarilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem uma infeção grave ativa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- tem qualquer infeção ou se contrair muitas infeções. O Kevzara pode reduzir a capacidade de o seu corpo combater as infeções – isto significa que poderá ser mais provável contrair infeções ou agravar ainda mais a sua infeção.
- tem tuberculose (TB), sintomas de TB (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira), ou se tiver estado em contacto próximo com uma pessoa com TB. Antes de lhe administrar Kevzara, o seu médico deverá fazer um teste para verificar se tem TB.
- tiver tido hepatite viral ou outra doença do fígado. Antes de utilizar o Kevzara, o médico fará uma análise ao sangue para verificar a sua função hepática.
- tiver tido diverticulite (doença do cólon) ou úlceras no estômago ou intestino, ou desenvolver sintomas, tais como febre e dor de estômago (abdominal) que não passe.
- alguma vez tiver tido algum tipo de cancro.
- tiver recebido recentemente qualquer vacina ou pretender receber alguma vacina.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Kevzara.

Realizará análises ao sangue antes de receber o Kevzara. Os exames serão igualmente realizados durante o tratamento. Estes exames destinam-se a verificar se tem contagem de células sanguíneas baixa, problemas de fígado ou alterações nos níveis de colesterol.

Crianças e adolescentes

O Kevzara não está recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Kevzara

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto porque o Kevzara pode afetar o modo de funcionamento de alguns outros medicamentos. Além disso, alguns outros medicamentos podem afetar o modo como Kevzara funciona.

Em especial, não utilize Kevzara e informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar:

- um grupo de medicamentos chamados “inibidores da cinase Janus (JAK)” (utilizados para doenças como a artrite reumatoide e o cancro);
- outros medicamentos biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico.

O Kevzara pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam: isto significa que poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos, informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Kevzara:

- estatinas, utilizadas para reduzir o nível de colesterol
- contraceptivos orais
- teofilina, utilizada no tratamento da asma
- varfarina, utilizada para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar Kevzara.

- Não tome Kevzara se estiver grávida a não ser que o seu médico o recomende especificamente.
- Desconhecem-se os efeitos de Kevzara sobre o feto.
- Juntamente com o seu médico, deverão decidir se deverá utilizar Kevzara se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que a utilização de Kevzara venha a afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, se se sentir cansado ou indisposto após a utilização de Kevzara, não deve conduzir nem utilizar máquinas.

3. Como utilizar Kevzara

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O Kevzara é administrado sob a forma de injeção debaixo da pele (chamada injeção subcutânea).

A dose recomendada é uma injeção de 200 mg a cada duas semanas.

- O seu médico poderá ajustar a dose do medicamento com base nos resultados das análises ao sangue.

Aprender a utilizar a seringa pré-cheia

- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro mostrar-lhe-á como deve proceder para injetar o Kevzara. Seguindo estas instruções, o Kevzara pode ser autoinjetado ou administrado por um cuidador.
- Siga atentamente as “Instruções de utilização” incluídas na embalagem.
- Utilize a seringa pré-cheia exatamente como descrito nas “Instruções de Utilização”.

Se utilizar mais Kevzara do que deveria

Se tiver utilizado mais Kevzara do que deveria, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose de Kevzara

Se já passaram três dias ou menos desde que se esqueceu da dose:

- injete a dose em falta com a maior brevidade possível.
- Em seguida, injete a dose seguinte de acordo com o esquema habitual.

Se já tiverem passado 4 dias ou mais, injete a dose seguinte de acordo com o esquema habitual. Não injete uma dose a dobrar para compensar a injeção de que se esqueceu.

Se não tiver a certeza de quando deverá injetar a próxima dose, peça instruções ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Kevzara

Não pare de utilizar Kevzara sem antes falar com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeito indesejável grave

Informe de imediato o seu médico se pensar que tem uma **infecção** (que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Os sintomas podem incluir febre, suores ou arrepios.

Outros efeitos indesejáveis

Se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Número de glóbulos brancos baixo, verificado por análises ao sangue

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

- infecções nos seios nasais ou garganta, obstrução ou corrimento nasal e garganta inflamada (infecção das vias respiratórias superiores)
- infecção das vias urinárias
- feridas herpéticas (“herpes oral”)
- número de plaquetas baixo verificado por análises ao sangue
- colesterol elevado, triglicéridos elevados verificados por análises ao sangue
- anomalias nas análises ao funcionamento do fígado
- reações no local da injeção (incluindo vermelhidão e comichão)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infecção pulmonar
- inflamação do tecido cutâneo profundo

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kevzara

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

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

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

- Não congelar nem aquecer a seringa.
- Depois de retirar do frigorífico, não conservar o Kevzara acima de 25°C.
- Anote a data de retirada do frigorífico no espaço disponibilizado na embalagem exterior.
- Utilizar a seringa no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- Conservar a seringa na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se a solução no interior da seringa estiver turva, descolorada ou se contiver partículas, ou se alguma parte da seringa pré-cheia apresentar danos.

Após a utilização, coloque a seringa num recipiente resistente a perfuração. Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças. Pergunte ao médico, farmacêutico ou enfermeiro como deve proceder para eliminar o recipiente. Não reciclar o recipiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kevzara

- A substância ativa é o sarilumab.
- Os outros componentes são arginina, histidina, polissorbato 20, sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kevzara e conteúdo da embalagem

O Kevzara é uma solução transparente, incolor a amarelo-claro para injeção, fornecida numa seringa pré-cheia.

Cada seringa pré-cheia contém 1,14 ml de solução, para administração de uma só dose. É disponibilizado em embalagens de 1 ou 2 ou numa embalagem múltipla de 6 seringas pré-cheias (3 embalagens de 2).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O Kevzara é disponibilizado em seringas pré-cheias de 150 mg ou 200 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

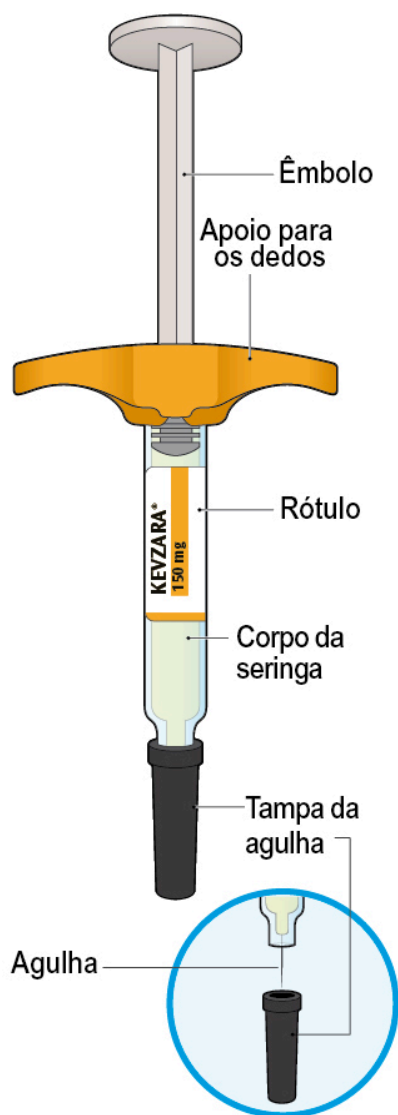
Este folheto foi revisto pela última vez em .

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

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia sarilumab

Instruções de utilização

Esta imagem mostra os componentes da seringa pré-cheia de Kevzara.



Informação importante

Este dispositivo é uma seringa pré-cheia com uma dose única (referida como “seringa” nestas instruções). Contém 150 mg de Kevzara para injeção sob a pele (injeção subcutânea) uma vez a cada duas semanas.

Peça ao seu profissional de saúde que lhe mostre o modo correto de utilizar a seringa, antes da primeira injeção.

O que deve fazer:

- ✓ Leia com atenção todas as instruções antes de utilizar uma seringa.
- ✓ Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- ✓ Mantenha as seringas não usadas na embalagem de origem e conservar no frigorífico a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

- ✓ Em viagem, conserve a embalagem num saco isolado, com uma placa de gelo.
- ✓ Antes de utilizar, espere até que a seringa aqueça até à temperatura ambiente, durante pelo menos 30 minutos.
- ✓ Utilize a seringa no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- ✓ Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

O que não deve fazer:

- ✗ Não utilize a seringa se estiver danificada, ou se não tiver a tampa de proteção da agulha ou se estiver solta.
- ✗ Não retire a tampa de proteção da agulha antes de estar pronto para injetar.
- ✗ Não toque na agulha.
- ✗ Não tente colocar novamente a tampa na seringa.
- ✗ Não reutilize a seringa.
- ✗ Não congelar nem aquecer a seringa.
- ✗ Depois de retirar do frigorífico, não conservar a seringa acima de 25°C.
- ✗ Não exponha a seringa à luz solar direta.
- ✗ Não injete através da roupa.

Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou ligue para o número da sanofi indicado no folheto informativo.

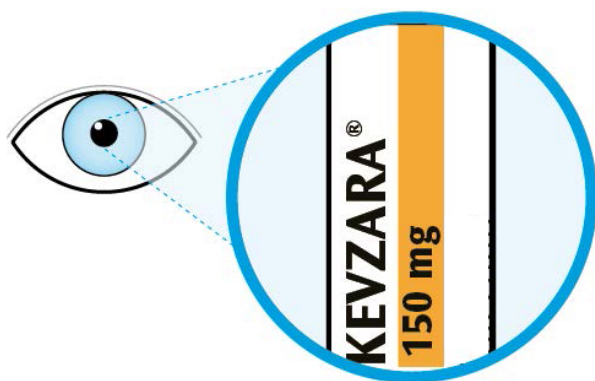
Passo A: Preparação para a injeção

1. Prepare todo o equipamento necessário sobre uma superfície de trabalho limpa e plana.

- Vai precisar de um toalhete com álcool, uma bola de algodão ou gaze e de um recipiente resistente a perfuração.
- Retire uma seringa da embalagem, segurando-a pelo centro do corpo da seringa. Mantenha a outra seringa na embalagem, no frigorífico.

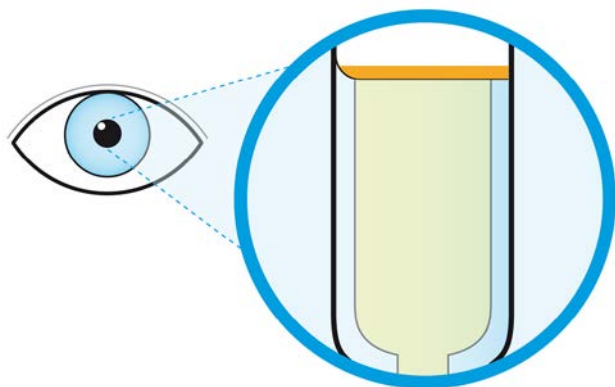
2. Consulte o rótulo.

- Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- Verifique o prazo de validade (VAL).
- ✗ **Não** utilize a seringa se já tiver passado a data.



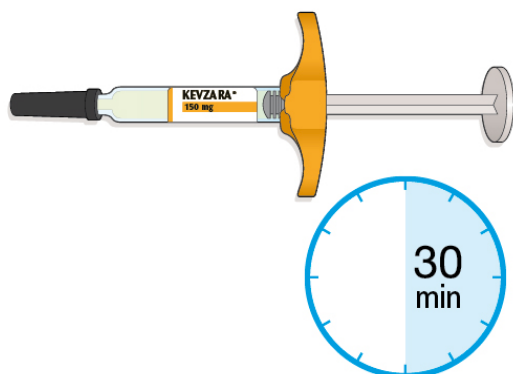
3. Observe o medicamento.

- Certifique-se de que o líquido está transparente e incolor a amarelo-claro.
- Poderá ver uma bolha de ar, o que é normal.
- ✗ **Não** injete se o líquido estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas.



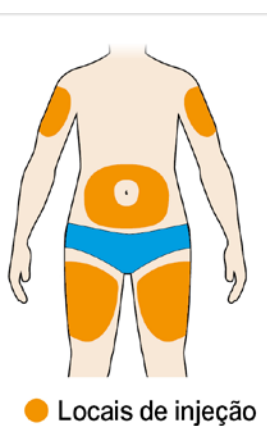
4. Pouse a seringa numa superfície plana e espere até que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 30 minutos.

- A utilização da seringa à temperatura ambiente poderá tornar a injeção mais confortável.
- ✗ **Não** utilize a seringa se tiver estado fora do frigorífico mais de 14 dias.
- ✗ **Não** aqueça a seringa; deixe-a aquecer por si.
- ✗ **Não** exponha a seringa à luz solar direta.



5. Escolha o local da injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (abdómen) exceto nos 5 cm à volta o umbigo. Se outra pessoa lhe administrar a injeção, pode também utilizar o lado de fora da parte superior do braço.
- Mude de local sempre que der uma injeção.
- ✗ **Não** injete em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.



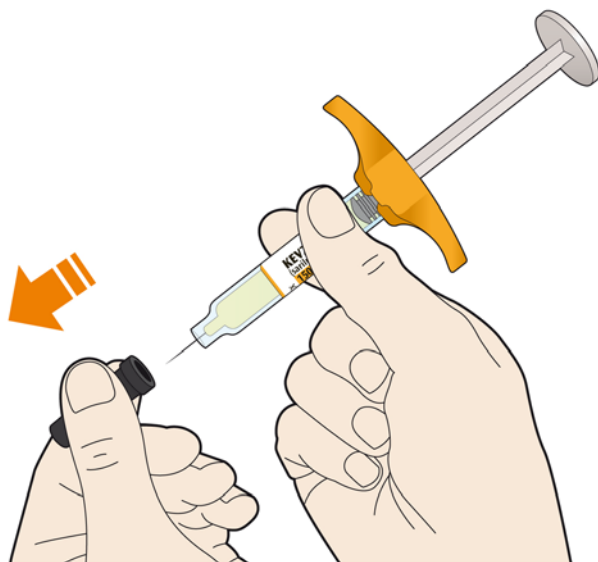
6. Prepare o local de injeção.

- Lave as mãos.
- Limpe a pele com um toalhete com álcool.
- ✗ Não toque novamente no local de injeção antes da injeção.

Passo B: Aplicação da injeção – Realize o Passo B apenas depois de concluir o Passo A “Preparação para a injeção”

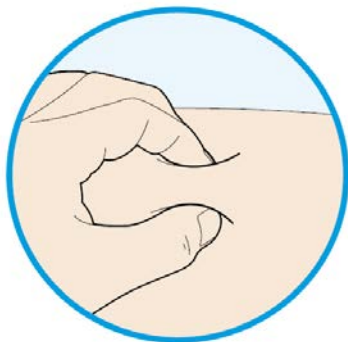
1. Retire a tampa de proteção da agulha.

- Segure na seringa pelo meio do corpo da seringa, não apontando a agulha para si.
- Mantenha a mão afastada do êmbolo.
- ✗ Não procure eliminar eventuais bolhas de ar presentes na seringa.
- ✗ Não retire a tampa de proteção da agulha antes de estar pronto para injetar.
- ✗ Não volte a colocar a tampa de proteção da agulha.

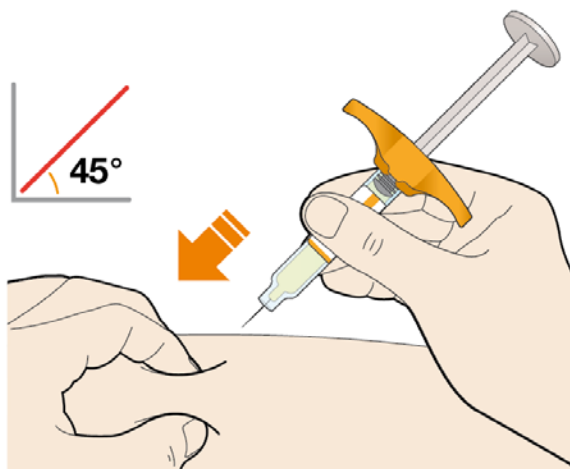


2. Faça uma prega na pele.

- Use o polegar e o indicador para fazer uma prega de pele no local de injeção.

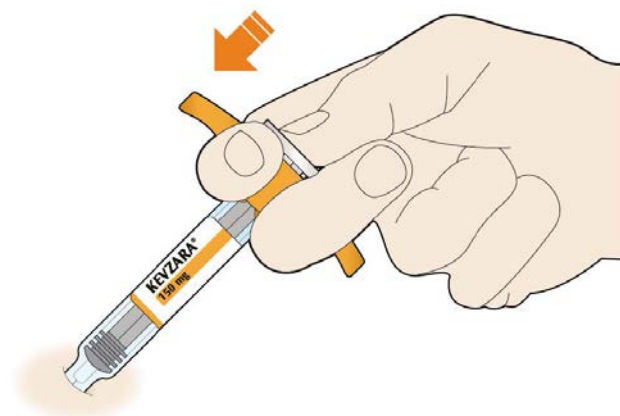


3. Insira a agulha na prega da pele, com um ângulo de aproximadamente 45°.



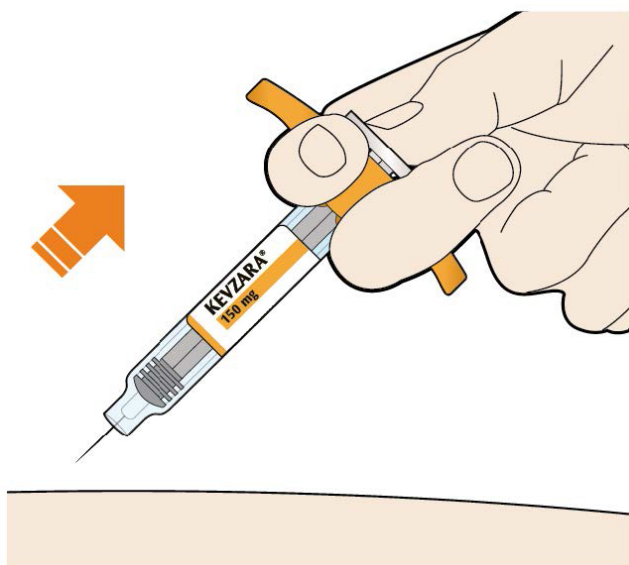
4. Empurre o êmbolo para baixo.

- Lentamente, empurre o êmbolo para baixo e até ao fim, até esvaziar a seringa.



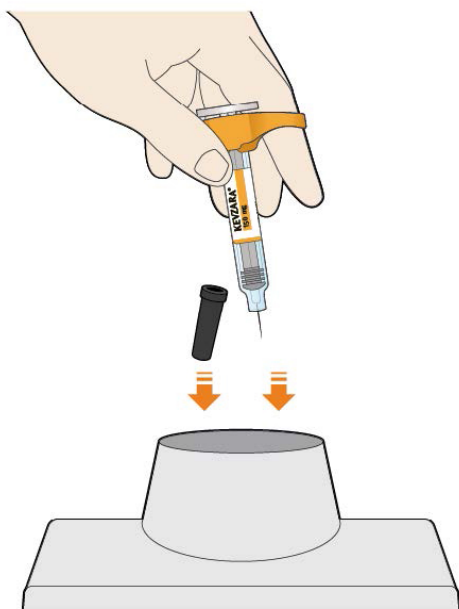
5. Antes de retirar a agulha, certifique-se de que a seringa está vazia.

- Retire a agulha mantendo o ângulo de injeção.
- Se vir sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local.
- ✗ Não fricção a pele após a injeção.



6. Coloque a seringa usada e a tampa num recipiente resistente a perfuração imediatamente após a utilização.

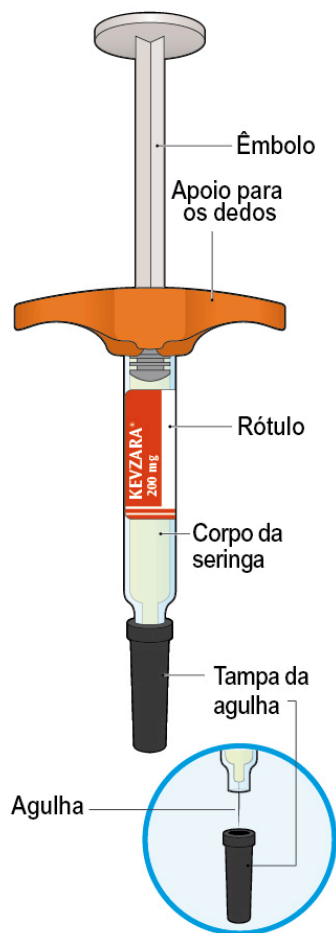
- Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- ✗ **Não** volte a colocar a tampa de proteção da agulha.
- ✗ **Não** deite a seringa usada no lixo doméstico.
- ✗ **Não** recicle o recipiente resistente a perfuração já usado.
- ✗ **Não** deite fora o recipiente resistente a perfuração usado juntamente com o lixo doméstico, a menos que a regulamentação local o permita. Pergunte ao médico, farmacêutico ou enfermeiro como deve proceder para eliminar o recipiente.



Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia sarilumab

Instruções de utilização

Esta imagem mostra os componentes da seringa pré-cheia de Kevzara.



Informação importante

Este dispositivo é uma seringa pré-cheia com uma dose única (referida como “seringa” nestas instruções). Contém 200 mg de Kevzara para injeção sob a pele (injeção subcutânea) uma vez a cada duas semanas.

Peça ao seu profissional de saúde que o acompanha que lhe mostre o modo correto de utilizar a seringa, antes da primeira injeção.

O que deve fazer:

- ✓ Leia com atenção todas as instruções antes de utilizar uma seringa.
- ✓ Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- ✓ Mantenha as seringas não usadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico a uma temperatura entre 2°C e 8°C.
- ✓ Em viagem, conserve a embalagem num saco isolado, com uma placa de gelo.
- ✓ Antes de utilizar, espere até que a seringa aqueça até à temperatura ambiente, durante pelo menos 30 minutos.
- ✓ Utilize a seringa no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- ✓ Mantenha a seringa fora da vista e do alcance das crianças.

O que não deve fazer:

- X** Não utilize a seringa se estiver danificada, se não tiver a tampa de proteção da agulha ou se estiver solta.
- X** Não retire a tampa de proteção da agulha antes de estar pronto para injetar.
- X** Não toque na agulha.
- X** Não tente colocar novamente a tampa na seringa.
- X** Não reutilize a seringa.
- X** Não congele nem aqueça a seringa.
- X** Depois de retirar do frigorífico, não conserve a seringa a uma temperatura acima de 25°C.
- X** Não exponha a seringa à luz solar direta.
- X** Não injete através da roupa.

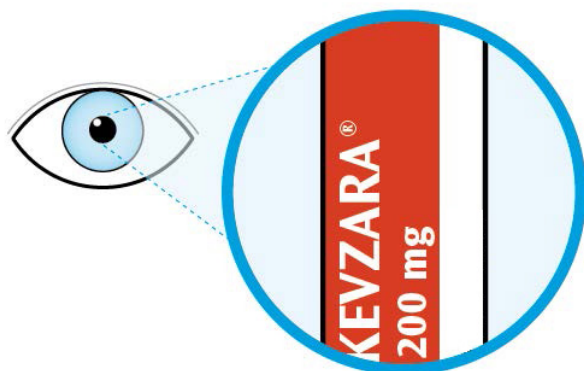
Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou ligue para o número da sanofi indicado no folheto informativo.

Passo A: Preparação para a injeção**1. Prepare todo o equipamento necessário sobre uma superfície de trabalho limpa e plana.**

- Vai precisar de um toalhete com álcool, uma bola de algodão ou gaze, e de um recipiente resistente a perfuração.
- Retire uma seringa da embalagem, segurando-a pelo centro do corpo da seringa. Mantenha a outra seringa na embalagem, no frigorífico.

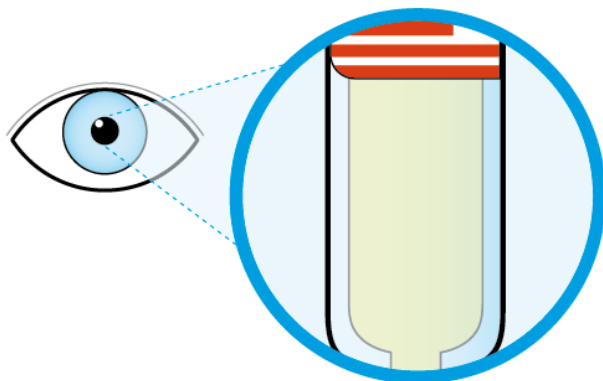
2. Consulte o rótulo.

- Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- Verifique o prazo de validade (EXP).
- X** Não utilize a seringa se já tiver passado a data.



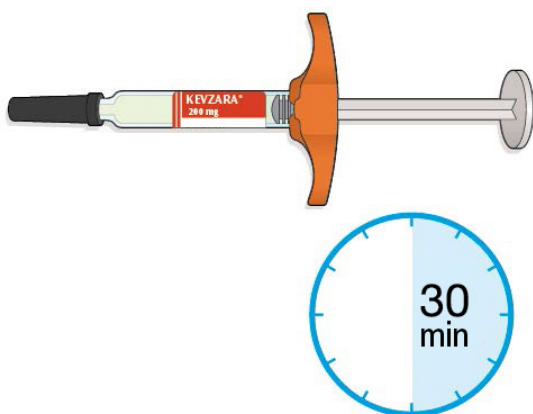
3. Observe o medicamento.

- Certifique-se de que o líquido está transparente e incolor a amarelo-claro.
- Poderá ver uma bolha de ar, o que é normal.
- ✗ Não injete se o líquido estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas.



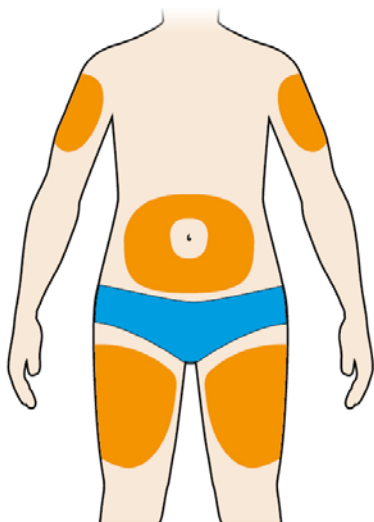
4. Pouse a seringa numa superfície plana e espere até que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 30 minutos.

- A utilização da seringa à temperatura ambiente poderá tornar a injeção mais confortável.
- ✗ Não utilize a seringa se tiver estado fora do frigorífico mais de 14 dias.
- ✗ Não aqueça a seringa; deixe-a aquecer por si.
- ✗ Não exponha a seringa à luz solar direta.



5. Escolha o local da injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (abdómen) exceto nos 5 cm à volta o umbigo. Se outra pessoa lhe administrar a injeção, pode também utilizar o lado de fora da parte superior do braço.
- Mude de local sempre que der uma injeção.
- ✗ Não injete em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.



● Locais de injeção

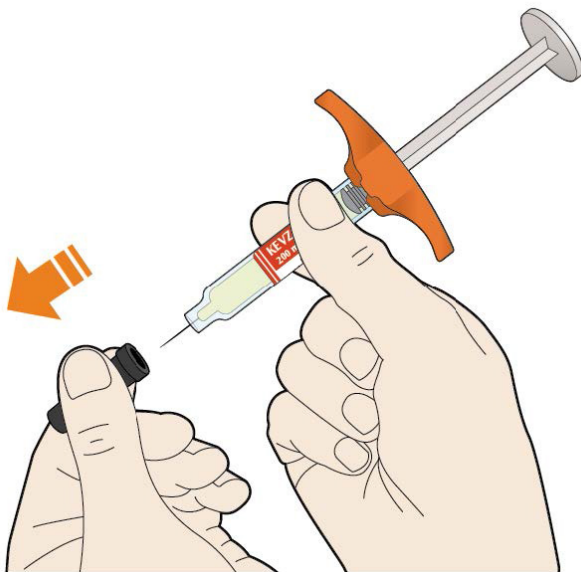
6. Prepare o local de injeção.

- Lave as mãos.
- Limpe a pele com um toalhete com álcool.
- ✗ Não toque novamente no local de injeção antes da injeção.

Passo B: Aplicação da injeção – Realize o Passo B apenas depois de concluir o Passo A “Preparação para a injeção”

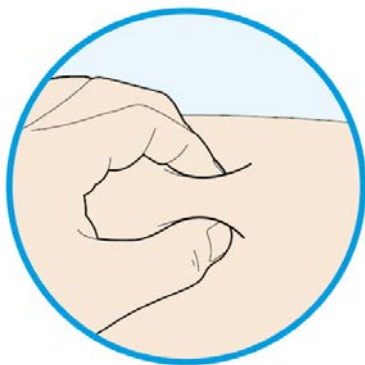
1. Retire a tampa de proteção da agulha.

- Segure na seringa pelo meio do corpo da seringa, não apontando a agulha para si.
- Mantenha a mão afastada do êmbolo.
- ✗ Não procure eliminar eventuais bolhas de ar presentes na seringa.
- ✗ Não retire a tampa de proteção da agulha antes de estar pronto para injetar.
- ✗ Não volte a colocar a tampa de proteção da agulha.

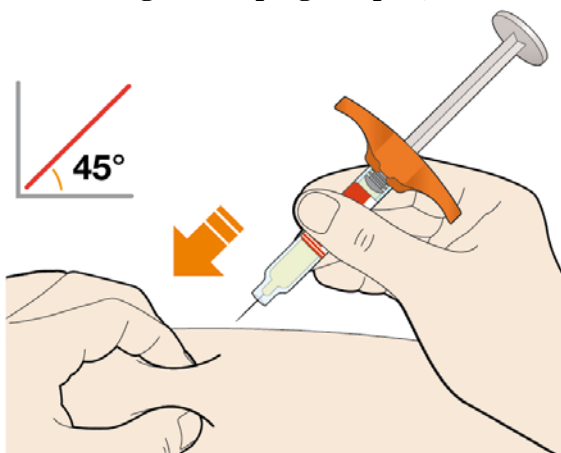


2. Faça uma prega na pele.

- Use o polegar e o indicador para fazer uma prega de pele no local de injeção.

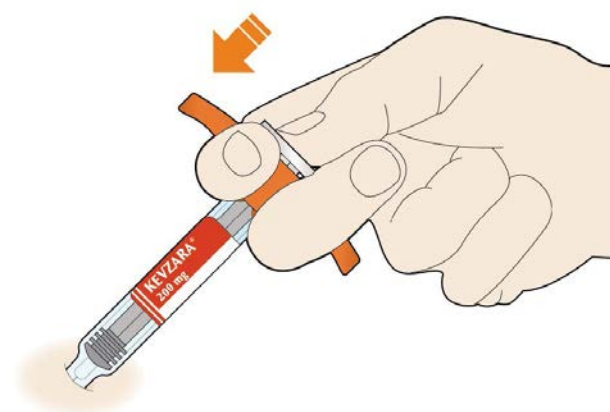


3. Insira a agulha na prega da pele, com um ângulo de aproximadamente 45°.



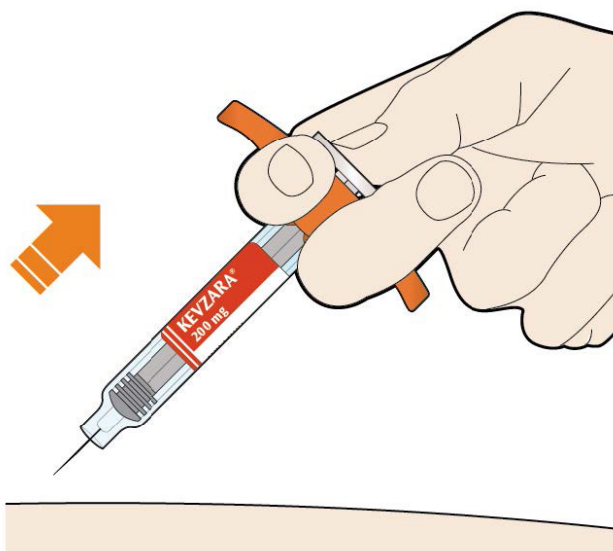
4. Empurre o êmbolo para baixo.

- Lentamente, empurre o êmbolo para baixo e até ao fim, até esvaziar a seringa.



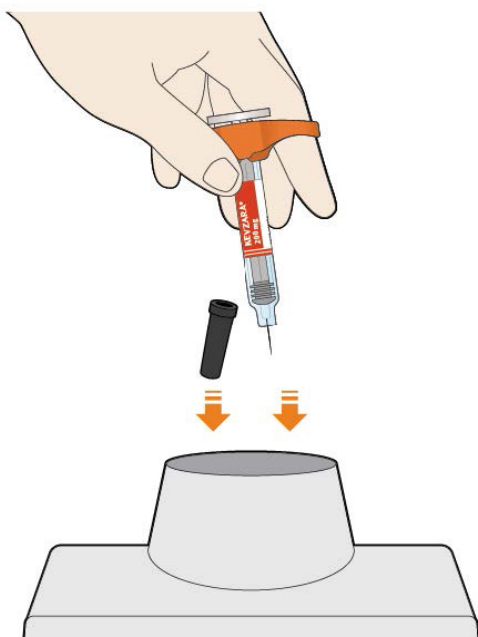
5. Antes de retirar a agulha, certifique-se de que a seringa está vazia.

- Retire a agulha mantendo o ângulo de injeção.
- Se vir sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local.
- ✗ Não friccione a pele após a injeção.



6. Coloque a seringa usada e a tampa num recipiente resistente a perfuração imediatamente após a utilização.

- Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- ✗ **Não** volte a colocar a tampa de proteção da agulha.
- ✗ **Não** deite a seringa usada no lixo doméstico.
- ✗ **Não** recicle o recipiente resistente a perfuração já usado.
- ✗ **Não** deite fora o recipiente resistente a perfuração usado juntamente com o lixo doméstico, a menos que a regulamentação local o permita. Pergunte ao médico, farmacêutico ou enfermeiro como deve proceder para eliminar o recipiente.



Folheto informativo: Informação para o doente

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Sarilumab

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Adicionalmente a este folheto, receberá um cartão de alerta do doente, que contém informações de segurança importantes de que necessita antes e durante o tratamento com Kevzara.

O que contém este folheto

1. O que é Kevzara e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara
3. Como utilizar Kevzara
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kevzara
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kevzara e para que é utilizado

O que é Kevzara

Kevzara contém a substância ativa sarilumab. Trata-se de um tipo de proteína – designada “anticorpo monoclonal”.

Para que é utilizado Kevzara

O Kevzara é utilizado para tratar adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave se um tratamento anterior não tiver sido suficientemente eficaz ou não tiver sido tolerado. O Kevzara pode ser utilizado sozinho ou em conjunto com um medicamento chamado metotrexato.

Poderá ajudá-lo:

- retardando as lesões nas articulações
- melhorando a sua capacidade de realizar atividades diárias.

Como funciona o Kevzara

- O Kevzara fixa-se a outra proteína chamada recetor da interleucina-6 (IL-6) e bloqueia a sua ação.
- A IL-6 desempenha um papel muito importante nos sintomas da artrite reumatoide, como a dor, articulações inchadas, rigidez matinal e fadiga.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara

Não utilize Kevzara:

- se tem alergia ao sarilumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver uma infeção grave ativa.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- tem qualquer infeção ou se contrair muitas infeções. O Kevzara pode reduzir a capacidade de o seu corpo combater as infeções o que significa que poderá ser mais provável contrair infeções ou agravar ainda mais a sua infeção.
- tem tuberculose (TB), sintomas de TB (tosse persistente, perda de peso, apatia, febre ligeira), ou se tiver estado em contacto próximo com uma pessoa com TB. Antes de lhe administrar Kevzara, o seu médico deverá fazer um teste para verificar se tem TB.
- tiver tido hepatite viral ou outra doença do fígado. Antes de utilizar o Kevzara, o médico fará uma análise ao sangue para verificar a sua função hepática.
- tiver tido diverticulite (doença do cólon) ou úlceras no estômago ou intestino, ou desenvolver sintomas, tais como febre e dor de estômago (abdominal) que não passe.
- alguma vez tiver tido algum tipo de cancro.
- tiver recebido recentemente qualquer vacina ou pretender receber alguma vacina.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Kevzara.

Realizará análises ao sangue antes de receber o Kevzara. Os exames serão igualmente realizados durante o tratamento. Estes exames destinam-se a verificar se tem contagem de células sanguíneas baixa, problemas de fígado ou alterações nos níveis de colesterol.

Crianças e adolescentes

O Kevzara não está recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Kevzara

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Isto porque o Kevzara pode afetar o modo de funcionamento de alguns outros medicamentos. Além disso, alguns outros medicamentos podem afetar o modo como Kevzara funciona.

Em especial, não utilize Kevzara e informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar:

- um grupo de medicamentos chamados “inibidores da cinase Janus (JAK)” (utilizados para doenças como a artrite reumatoide e o cancro);
- outros medicamentos biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide.

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico.

O Kevzara pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam o que significa que poderá ser necessário alterar a dose de outros medicamentos. Se estiver a utilizar algum dos seguintes medicamentos, informe o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Kevzara:

- estatinas, utilizadas para reduzir o nível de colesterol
- contraceptivos orais
- teofilina, utilizada no tratamento da asma
- varfarina, utilizada para prevenir a formação de coágulos sanguíneos

Se alguma das situações acima descritas se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar Kevzara.

- Não tome Kevzara se estiver grávida a não ser que o seu médico o recomende especificamente.
- Desconhecem-se os efeitos de Kevzara sobre o feto.
- Juntamente com o seu médico, deverão decidir se deverá utilizar Kevzara se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que a utilização de Kevzara venha a afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, se se sentir cansado ou indisposto após a utilização de Kevzara, não deve conduzir nem utilizar máquinas.

3. Como utilizar Kevzara

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O Kevzara é administrado sob a forma de injeção debaixo da pele (chamada injeção subcutânea).

A dose recomendada é uma injeção de 200 mg a cada duas semanas.

- O seu médico poderá ajustar a dose do medicamento com base nos resultados das análises ao sangue.

Aprender a utilizar a caneta pré-cheia

- O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro mostrar-lhe-á como deve proceder para injetar o Kevzara. Seguindo estas instruções, o Kevzara pode ser autoinjetado ou administrado por um cuidador.
- Siga atentamente as “Instruções de utilização” incluídas na embalagem.
- Utilize a caneta pré-cheia exatamente como descrito nas “Instruções de utilização”.

Se utilizar mais Kevzara do que deveria

Se tiver utilizado mais Kevzara do que deveria, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose de Kevzara

Se já passaram três dias ou menos desde que se esqueceu da dose:

- injete a dose em falta com a maior brevidade possível.
- em seguida, injete a dose seguinte de acordo com o esquema habitual.

Se já tiverem passado 4 dias ou mais, injete a dose seguinte de acordo com o esquema habitual. Não injete uma dose a dobrar para compensar a injeção que se esqueceu.

Se não tiver a certeza de quando deverá injetar a próxima dose: peça instruções ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Se parar de utilizar Kevzara

Não pare de utilizar Kevzara sem antes falar com o seu médico.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeito secundário grave

Informe de imediato o seu médico se pensar que tem uma **infecção** (que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas). Os sintomas podem incluir febre, suores ou arrepios.

Outros efeitos indesejáveis

Se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Número de glóbulos brancos baixo, verificado por análises ao sangue

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

- infeções nos seios nasais ou garganta, obstrução ou corrimento nasal e garganta inflamada (infecção das vias respiratórias superiores)
- infeção das vias urinárias
- feridas herpéticas (“herpes oral”)
- número de plaquetas baixo verificado por análises ao sangue
- colesterol elevado, triglicéridos elevados verificados em análises ao sangue
- anomalias em análise ao funcionamento do fígado
- reações no local da injeção (incluindo vermelhidão e comichão)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- infeção pulmonar
- inflamação do tecido cutâneo profundo

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kevzara

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

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

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

- Não congelar nem aquecer a caneta.
- Depois de retirar do frigorífico, não conservar o Kevzara a uma temperatura acima de 25°C.
- Anote a data de retirada do frigorífico no espaço disponibilizado na embalagem exterior.
- Utilize a caneta no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- Mantenha a caneta na embalagem de origem para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se a solução no interior da caneta estiver turva, descolorada ou se contiver partículas, ou se alguma parte da caneta pré-cheia apresentar danos.

Após a utilização, coloque a caneta num recipiente resistente a perfuração. Manter sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças. Pergunte ao médico, farmacêutico ou enfermeiro como deve proceder para eliminar o recipiente. Não reciclar o recipiente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kevzara

- A substância ativa é o sarilumab.
- Os outros componentes são arginina, histidina, polissorbato 20, sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kevzara e conteúdo da embalagem

O Kevzara é uma solução transparente, incolor a amarelo-claro para injeção fornecida numa caneta pré-cheia.

Cada caneta pré-cheia contém 1,14 ml de solução, para administração de uma só dose. É disponibilizado em embalagens de 1 ou 2 ou numa embalagem múltipla de 6 canetas pré-cheias (3 embalagens de 2).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O Kevzara é disponibilizado em canetas pré-cheias de 150 mg ou 200 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Paris
França

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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)

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

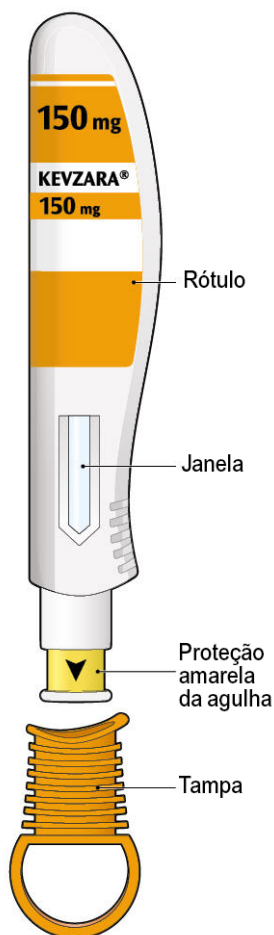
Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia sarilumab

Instruções de utilização

Esta imagem mostra os componentes da caneta pré-cheia de Kevzara.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia com uma dose única (referida como “caneta” nestas instruções). Contém 150 mg de Kevzara para injeção sob a pele (injeção subcutânea) uma vez a cada duas semanas.

Peça ao seu profissional de saúde que lhe mostre o modo correto de utilizar a caneta, antes da primeira injeção.

O que deve fazer:

- ✓ Leia com atenção todas as instruções antes de utilizar uma caneta.
- ✓ Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- ✓ Mantenha as canetas não usadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico a uma temperatura entre 2°C e 8°C.
- ✓ Em viagem, conservar a embalagem num saco isolado, com uma placa de gelo.
- ✓ Antes de utilizar, espere até que a caneta aqueça até à temperatura ambiente, durante pelo menos 60 minutos.
- ✓ Utilize a caneta no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- ✓ Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

O que não deve fazer:

- X** Não utilize uma caneta se estiver danificada ou se não tiver a tampa ou se estiver solta.
- X** Não retire a tampa antes de estar pronto para injetar.
- X** Não pressione nem toque com os dedos na proteção amarela da agulha.
- X** Não tente colocar novamente a tampa na caneta.
- X** Não reutilize a caneta.
- X** Não congelar nem aquecer a caneta.
- X** Depois de retirar do frigorífico, não conserve a caneta a uma temperatura acima de 25°C.
- X** Não exponha a caneta a luz solar direta.
- X** Não injete através da roupa.

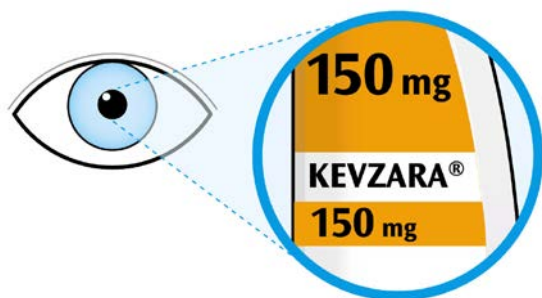
Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou ligue para o número da sanofi indicado no folheto informativo.

Passo A: Preparação para a injeção**1. Prepare todo o equipamento necessário sobre uma superfície de trabalho limpa e plana.**

- Vai precisar de um toalhete com álcool, uma bola de algodão ou gaze e de um recipiente resistente a perfuração.
- Retire uma caneta da embalagem, segurando-a pelo centro do corpo da caneta. Mantenha a outra caneta na embalagem, no frigorífico.

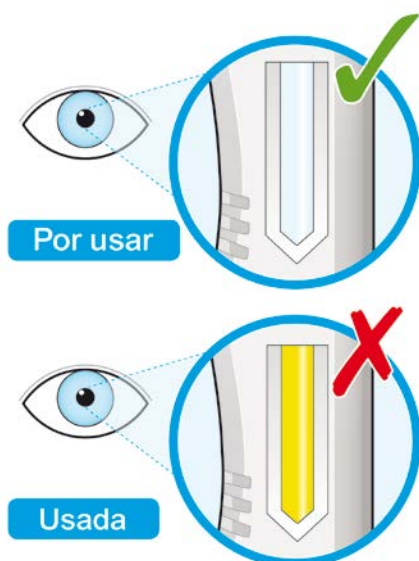
2. Consulte o rótulo.

- Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- Verifique o prazo de validade (VAL), indicado na lateral da caneta.
- X** Não utilize a caneta se já tiver passado a data.



3. Observe a janela.

- Certifique-se de que o líquido está transparente e incolor a amarelo-claro.
- Poderá ver uma bolha de ar, o que é normal.
- ✗ Não injete se o líquido estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas.
- ✗ Não utilize se a janela apresentar uma cor amarela uniforme.



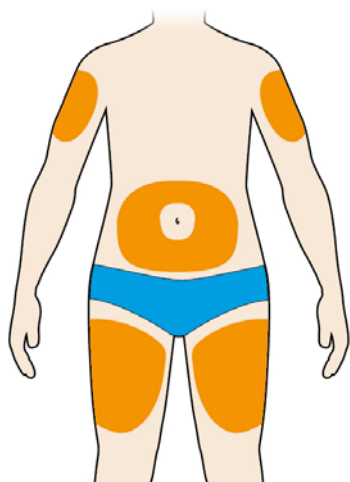
4. Pouse a caneta numa superfície plana e espere que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 60 minutos.

- A utilização da caneta à temperatura ambiente poderá tornar a injeção mais confortável.
- ✗ Não utilize a caneta se tiver estado fora do frigorífico mais de 14 dias.
- ✗ Não aqueça a caneta; deixe que aqueça por si.
- ✗ Não exponha a caneta à luz solar direta.



5. Escolha o local da injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (abdómen), exceto nos 5 cm à volta o umbigo. Se outra pessoa lhe administrar a injeção, pode também utilizar o lado de fora da parte superior do braço.
- Mude de local sempre que der uma injeção.
- ✗ Não injete em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.



● Locais de injeção

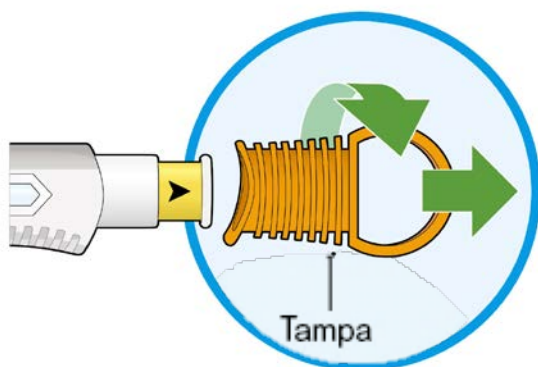
6. Prepare o local de injeção.

- Lave as mãos.
- Limpe a pele com um toalhete com álcool.
- ✗ Não toque novamente no local de injeção antes da injeção.

Passo B: Aplicação da injeção – Realize o Passo B apenas depois de concluir o Passo A “Preparação para a injeção”

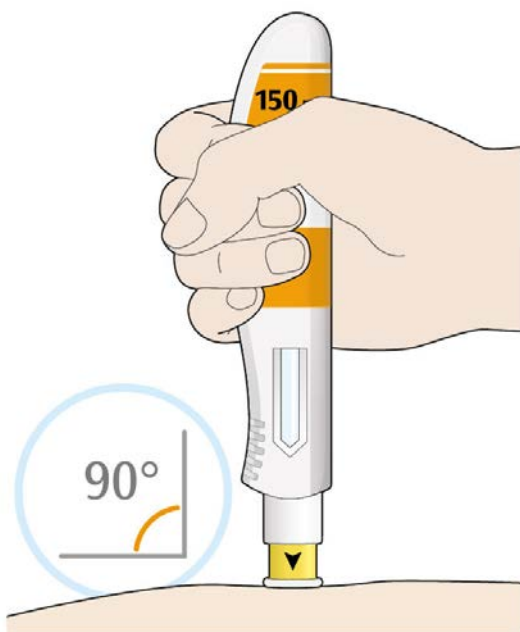
1. Torça ou puxe a tampa laranja.

- ✗ Não retire a tampa antes de estar pronto para injetar.
- ✗ Não pressione nem toque com os dedos na proteção amarela da agulha.
- ✗ Não volte a colocar a tampa.



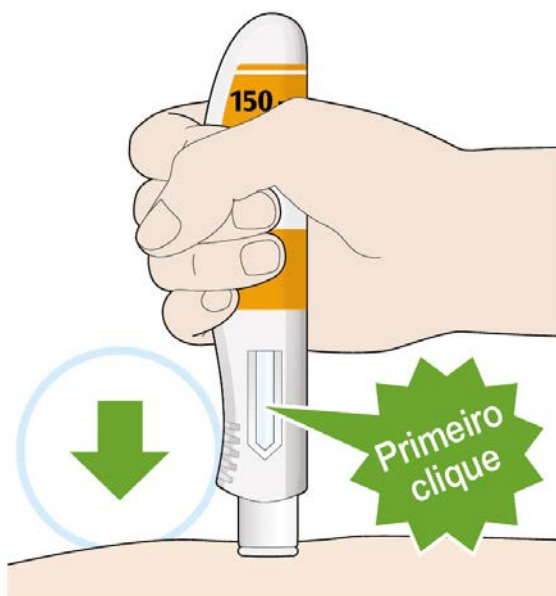
2. Encoste à pele a proteção amarela da agulha, com um ângulo aproximado de 90°.

- Certifique-se de que consegue ver a janela.



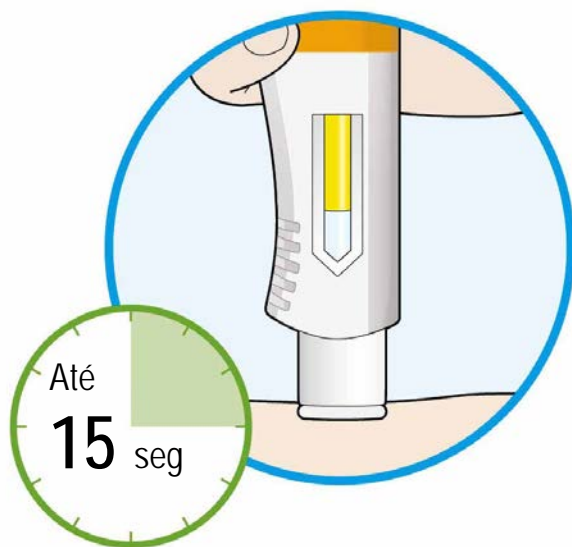
3. Empurre e segure firmemente a caneta contra a pele.

- Ouvirá um “clique” quando se iniciar a injeção.



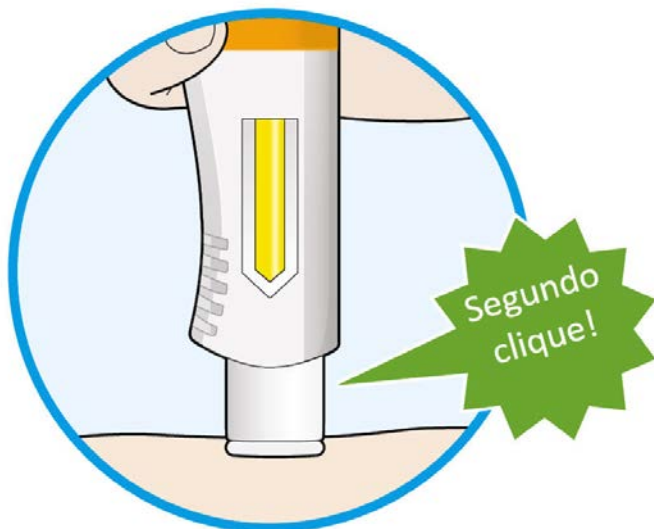
4. Continue a segurar firmemente a caneta contra a pele.

- A janela começará a ficar amarela.
- A injeção pode demorar até 15 segundos.



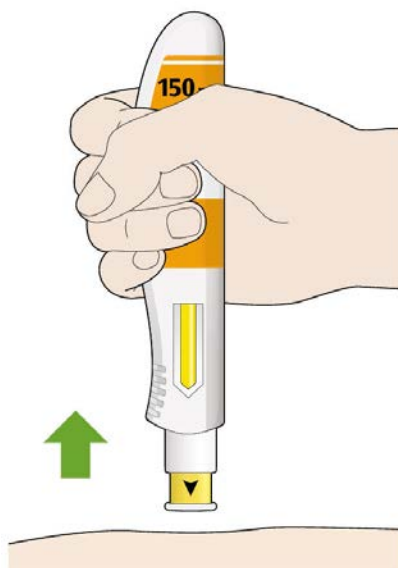
5. Ouvirá um segundo “clique”. Antes de retirar a caneta, verifique se toda a janela ficou amarela.

- Se não ouvir o segundo “clique”, deve ainda assim verificar se a janela ficou completamente amarela.
- ✗ Se a janela não tiver ficado totalmente amarela, **não** administre uma segunda dose sem falar com o profissional de saúde que o acompanha.



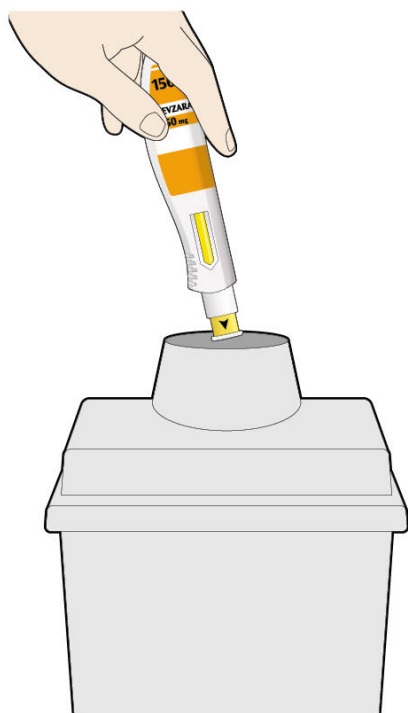
6. Retire a caneta da pele.

- Se vir sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local.
- ✗ Não friccione a pele após a injeção.



7. Coloque a caneta usada e a tampa num recipiente resistente a perfuração, imediatamente após a utilização.

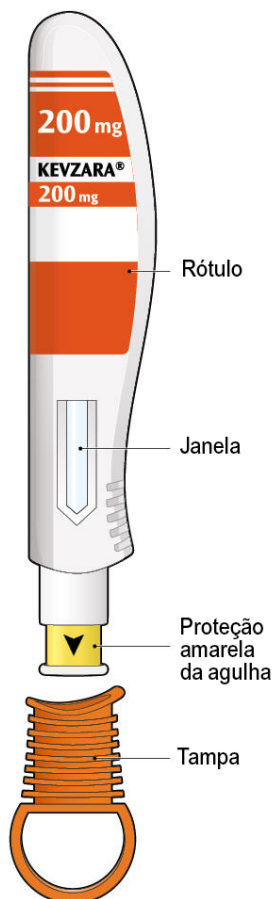
- Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- ✗ Não volte a colocar a tampa.
- ✗ Não deite as canetas usadas no lixo doméstico.
- ✗ Não recicle o recipiente resistente a perfuração já usado.
- ✗ Não deite fora o recipiente resistente a perfuração usado juntamente com o lixo doméstico, a menos que a regulamentação local o permita. Pergunte ao médico, farmacêutico ou enfermeiro como deve proceder para eliminar o recipiente.



Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia sarilumab

Instruções de utilização

Esta imagem mostra os componentes da caneta pré-cheia de Kevzara.



Informação importante

Este dispositivo é uma caneta pré-cheia com uma dose única (referida como “caneta” nestas instruções). Contém 200 mg de Kevzara para injeção sob a pele (injeção subcutânea) uma vez a cada duas semanas.

Peça ao seu profissional de saúde que o acompanha que lhe mostre o modo correto de utilizar a caneta, antes da primeira injeção.

O que deve fazer:

- ✓ Leia com atenção todas as instruções antes de utilizar uma caneta.
- ✓ Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- ✓ Mantenha as canetas não usadas na embalagem de origem e conserve no frigorífico a uma temperatura entre 2°C e 8°C.
- ✓ Em viagem, conserve a embalagem num saco isolado, com uma placa de gelo.
- ✓ Antes de utilizar, espere até que a caneta aqueça até à temperatura ambiente, durante pelo menos 60 minutos.
- ✓ Utilize a caneta no prazo de 14 dias após retirar do frigorífico ou do saco isolado.
- ✓ Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

O que não deve fazer:

- X** Não utilize uma caneta se estiver danificada ou se não tiver a tampa ou se estiver solta.
- X** Não retire a tampa antes de estar pronto para injetar.
- X** Não pressione nem toque com os dedos na proteção amarela da agulha.
- X** Não tente colocar novamente a tampa na caneta.
- X** Não reutilize a caneta.
- X** Não congelar nem aquecer a caneta.
- X** Depois de retirar do frigorífico, não conserve a caneta acima de 25°C.
- X** Não exponha a caneta a luz solar direta.
- X** Não injete através da roupa.

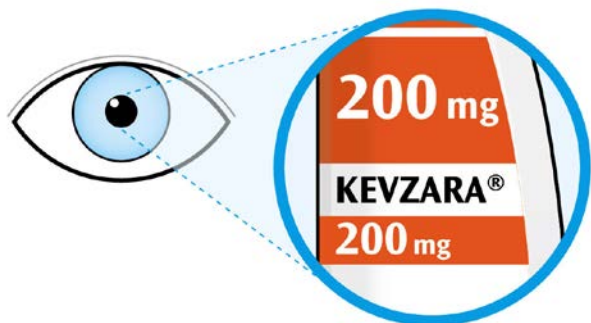
Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro ou ligue para o número da sanofi indicado no folheto informativo.

Passo A: Preparação para a injeção**1. Prepare todo o equipamento necessário sobre uma superfície de trabalho limpa e plana.**

- Vai precisar de um toalhete com álcool, uma bola de algodão ou gaze e de um recipiente resistente a perfuração.
- Retire uma caneta da embalagem, segurando-a pelo centro do corpo da caneta. Mantenha a outra caneta na embalagem, no frigorífico.

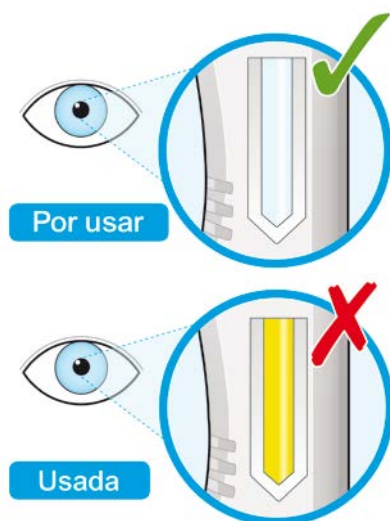
2. Consulte o rótulo.

- Certifique-se de que tem o medicamento e a dose corretos.
- Verifique o prazo de validade (VAL), indicado na lateral da caneta.
- X** Não utilize a caneta se já tiver passado a data.



3. Observe a janela.

- Certifique-se de que o líquido está transparente e incolor a amarelo-claro.
- Poderá ver uma bolha de ar, o que é normal.
- ✗ **Não** injete se o líquido estiver turvo, descolorado ou se contiver partículas.
- ✗ **Não** utilize se a janela apresentar uma cor amarela uniforme.



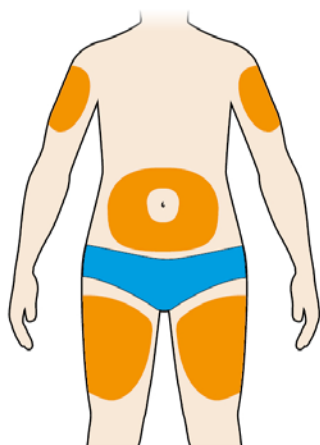
4. Pouse a caneta numa superfície plana e espere que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 60 minutos.

- A utilização da caneta à temperatura ambiente poderá tornar a injeção mais confortável.
- ✗ **Não** utilize a caneta se tiver estado fora do frigorífico mais de 14 dias.
- ✗ **Não** aqueça a caneta; deixe que aqueça por si.
- ✗ **Não** exponha a caneta à luz solar direta.



5. Escolha o local da injeção.

- Pode injetar na coxa ou na barriga (abdómen) exceto nos 5 cm à volta o umbigo. Se outra pessoa lhe administrar a injeção, pode também utilizar o lado de fora da parte superior do braço.
- Mude de local sempre que der uma injeção.
- ✗ **Não** injete em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.



● Locais de injeção

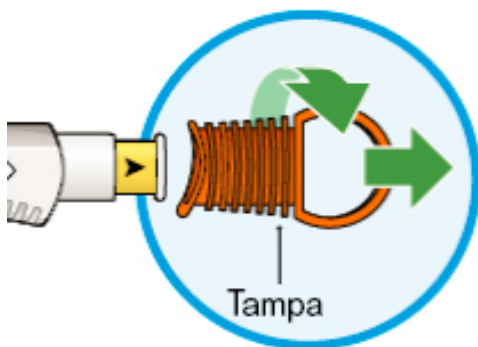
6. Prepare o local de injeção.

- Lave as mãos.
- Limpe a pele com um toalhete com álcool.
- ✗ Não toque novamente no local de injeção antes da injeção.

Passo B: Aplicação da injeção – Realize o Passo B apenas depois de concluir o Passo A “Preparação para a injeção”

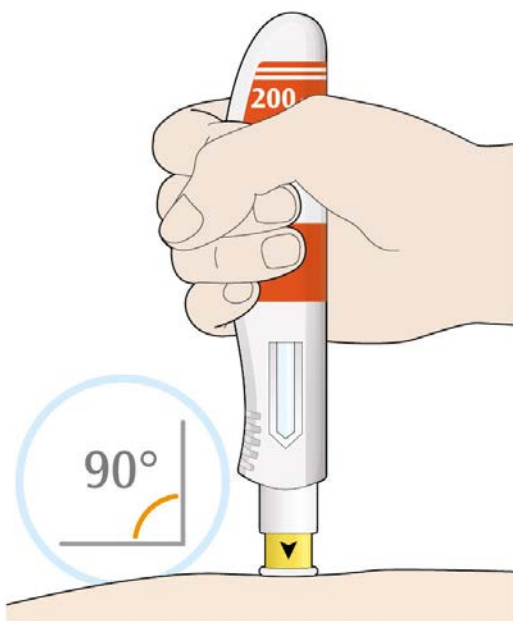
1. Torça ou puxe a tampa laranja.

- ✗ Não retire a tampa antes de estar pronto para injetar.
- ✗ Não pressione nem toque com os dedos na proteção amarela da agulha.
- ✗ Não volte a colocar a tampa.



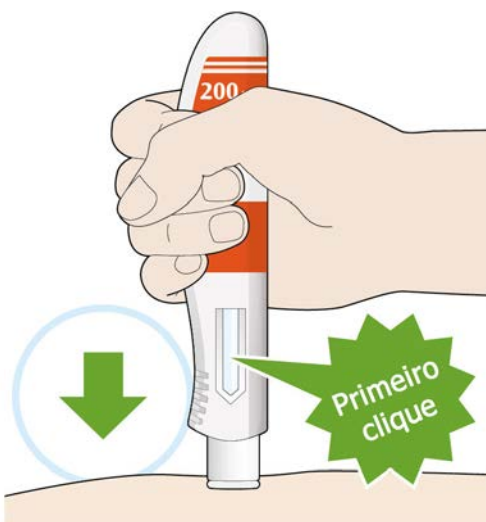
2. Encoste à pele a tampa amarela de proteção da agulha, com um ângulo aproximado de 90°.

- Certifique-se de que consegue ver a janela.



3. Empurre e segure firmemente a caneta contra a pele.

- Ouvirá um “clique” quando se iniciar a injeção.



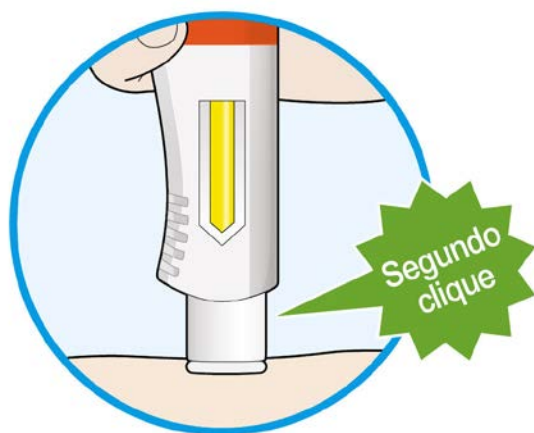
4. Continue a segurar firmemente a caneta contra a pele.

- A janela começará a ficar amarela.
- A injeção pode demorar até 15 segundos.



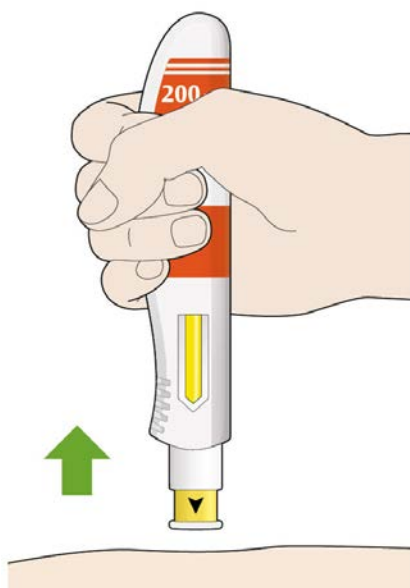
5. Ouvirá um segundo “clique”. Antes de retirar a caneta, verifique se toda a janela ficou amarela.

- Se não ouvir o segundo “clique”, deve ainda assim verificar se a janela ficou completamente amarela.
- ✗ Se a janela não tiver ficado totalmente amarela, **não** administre uma segunda dose sem falar com o profissional de saúde que o acompanha.



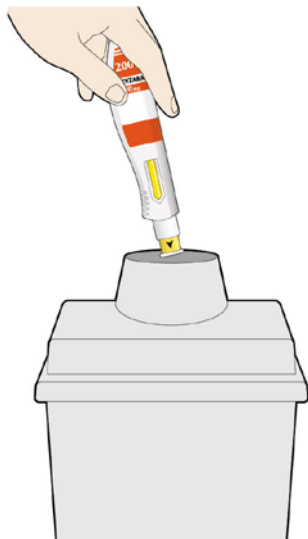
6. Retire a caneta da pele.

- Se vir sangue, pressione uma bola de algodão ou gaze sobre o local.
- ✗ **Não** friccione a pele após a injeção.



7. Coloque a caneta usada e a tampa num recipiente resistente a perfuração imediatamente após a utilização.

- Mantenha sempre o recipiente fora da vista e do alcance das crianças.
- ✗ Não volte a colocar a tampa.
- ✗ Não deite as canetas usadas no lixo doméstico.
- ✗ Não recicle o recipiente resistente a perfuração já usado.
- ✗ Não deite fora o recipiente resistente a perfuração usado juntamente com o lixo doméstico, a menos que a regulamentação local o permita. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como deitar fora o recipiente.



Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os RPS para sarilumab, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

No total dos 213 casos notificados, foram notificados cumulativamente 220 reações de pneumonia (95 casos de estudos clínicos e 118 de pós-comercialização). Destes, 85% eram graves e 8 tiveram um resultado fatal. Das 101 reações (incluídas nos 95 casos) de estudos clínicos, foi notificado dechallenge (permanente ou temporária) em 64% das reações em que essas informações foram notificadas.

Relativamente à celulite, no total de 132 casos notificados, foram notificados cumulativamente 138 reações de celulite até à DLP deste RPS. Destes, 46% eram de pós-comercialização. Das 80 reações adversas de celulite notificadas em estudos clínicos, 33 eram graves e 48 relacionadas (incluindo 22 graves). Após a comercialização, 57 das 58 RAMs de celulite eram graves.

O atual RCM do sarilumab refere que “as infeções graves mais frequentemente observadas com Kevzara incluíram pneumonia e celulite” em ambas as secções 4.4 sob o aviso de infeções graves e na secção 4.8 sob a descrição de reações adversas selecionadas (infeções)

Foram notificados em estudos clínicos pneumonia e celulite com uma frequência de 2,8% e 2,9%, respetivamente, no pool populacional de segurança a longo prazo (Pool 2, conforme incluído no EPAR do Sarilumab). No pós-comercialização, foram notificados 118 casos de pneumonia e 61 casos de celulite.

No entanto, pneumonia e celulite não aparecem na lista tabulada de reações adversas na Secção 4.8 do RCM. Portanto, o PRAC solicitou que pneumonia e celulite sejam adicionadas à lista tabulada de reações adversas na Secção 4.8 com uma frequência 'pouco frequente'. O folheto informativo é atualizado em conformidade. Além disso, há uma pequena alteração na Secção 4.8 no título da lista tabulada de ADRs.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a sarilumab, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) sarilumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados.