

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Sarilumab je ljudsko monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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

Kevzara 150 mg otopina za injekciju

298 – 346 mmol/kg

Kevzara 200 mg otopina za injekciju

306 – 371 mmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Kevzara je u kombinaciji s metotreksatom (engl. *methotrexate*, MTX) indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) ili koji nisu podnosili takve lijekove. Kevzara se može

primjenjivati i kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada liječenje MTX-om nije prikladno (vidjeti dio 5.1).

Reumatska polimialgija

Kevzara je indicirana za liječenje reumatske polimialgije (engl. *polymyalgia rheumatica*, PMR) u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na liječenje kortikosteroidima ili je došlo do recidiva tijekom postupnog smanjivanja doze kortikosteroida.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je ovaj lijek namijenjen (vidjeti dio 4.1). Bolesnicima se mora dati karticu za bolesnika.

Doziranje

Reumatoidni artritis

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

Reumatska polimialgija

Preporučena doza sarilumaba iznosi 200 mg jedanput svaka 2 tjedna, a primjenjuje se supkutanom injekcijom u kombinaciji sa sistemskim kortikosteroidima, čija se doza postupno smanjuje, nakon čega se sarilumab može nastaviti kao monoterapija.

Dostupni su podaci za bolesnike koji su liječeni do 1 godine. Stoga bi liječenje duže od 52 tjedna trebalo biti vođeno aktivnošću bolesti, odlukom liječnika i izborom bolesnika.

Prilagodba doze

Reumatoidni artritis

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

U bolesnika u kojih se razvije ozbiljna infekcija mora se odgoditi primjena sarilumaba sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu.

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

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

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze u slučaju neutropenije, trombocitopenije ili povišenih vrijednosti jetrenih enzima za reumatoidni artritis (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8):

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

Nizak broj trombocita	
Laboratorijska vrijednost (stanice x 10³/μl)	Preporuka
50 – 100	Primjenu sarilumaba odgoditi dok vrijednost ne bude > 100 x 10 ³ /μl. Liječenje sarilumabom može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svaka 2 tjedna, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svaka 2 tjedna ako je klinički prikladno.
Ispod 50	Ako se potvrdi ponovljenom pretragom, prekinuti liječenje sarilumabom.

Odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima	
Laboratorijska vrijednost	Preporuka
ALT > 1 – 3 x iznad gornje granice normale (GGN)	Razmotriti klinički odgovarajuću prilagodbu doze istodobno primijenjenih DMARD-ova ili imunomodulatornih lijekova.
ALT > 3 – 5 x GGN	Primjenu sarilumaba odgoditi dok vrijednost ne bude < 3 x GGN. Liječenje sarilumabom može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svaka 2 tjedna, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svaka 2 tjedna ako je klinički prikladno.
ALT > 5 x GGN	Prekinuti liječenje sarilumabom.

Reumatska polimialgija (PMR)

Odstupanja laboratorijskih vrijednosti: Potrebno je prekinuti liječenje sarilumabom u bolesnika s PMR-om u kojih su se pojavila sljedeća odstupanja laboratorijskih vrijednosti (*vidjeti dijelove 4.4 i 5.1*):

- neutropenija (ABN ispod 1 x 10⁹/l na kraju intervala doziranja)
- trombocitopenija (broj trombocita ispod 100 x 10³/μl)
- povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a (3 puta iznad GGN)

Prilagodbe doziranja nisu ispitivane u bolesnika s PMR-om s tim stanjima. Za kriterije za početak liječenja vidjeti doziranje za PMR.

Propuštena doza

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sarilumaba u napunjenoj štrcaljki i napunjenoj brizgalici u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena.

Mjesta injiciranja (abdomen, bedro i nadlaktica) treba mijenjati pri svakoj injekciji. Sarilumab se ne smije se injicirati u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.

Napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica

Cjelokupan sadržaj (1,14 ml) napunjene štrcaljke/napunjene brizgalice treba primijeniti supkutanom injekcijom.

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

Napunjena štrcaljka ili brizgalica nisu ispitivani u pedijatrijskih bolesnika.

Detaljne upute za primjenu ovog lijeka navedene su u uputi o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Ozbiljne infekcije

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

Sarilumab se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije. Prije početka liječenja potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja u bolesnika:

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

Primjenu sarilumaba mora se dogoditi ako se u bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija. Nakon što se infekcija stavi pod kontrolu, liječenje sarilumabom može se ponovno započeti prema odluci zdravstvenog radnika.

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

U bolesnika koji su primali imunosupresivne lijekove prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uzrokovane bakterijskim, mikobakterijskim, invazivnim gljivičnim, virusnim ili drugim oportunističkim patogenima. Najčešće primijećene ozbiljne infekcije kod primjene sarilumaba u bolesnika s RA uključivale su pneumoniju i celulitis (vidjeti dio 4.8). Od oportunističkih infekcija, kod primjene sarilumaba kod RA prijavljene su tuberkuloza, kandidijaza i pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. U izoliranim je slučajevima u bolesnika s tuberkulozom i RA primijećena diseminirana, a ne lokalizirana infekcija u bolesnika koji su često istodobno uzimali terapiju imunosupresivima poput MTX a ili kortikosteroida, koja ih uz RA može predisponirati za infekcije .

Tuberkuloza

Prije početka liječenja sarilumabom mora se provesti procjena faktora rizika za tuberkulozu i testirati bolesnike na latentnu infekciju. Bolesnike s latentnom ili aktivnom tuberkulozom mora se liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije nego što se uvede sarilumab. Mora se razmotriti terapija za tuberkulozu prije uvođenja sarilumaba u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi provedba odgovarajućeg liječenja, kao i u bolesnika s negativnim nalazom testa na tuberkulozu koji imaju faktore rizika za tu bolest. Zdravstveni radnici trebaju imati na umu rizik od lažno negativnih rezultata za tuberkulinski test na koži i interferon-gama TB u rezultatima pretraga krvi, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani. Prilikom razmatranja terapije za tuberkulozu, bilo bi dobro konzultirati se s liječnikom koji ima iskustva u liječenju te bolesti.

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

Ponovna aktivacija virusa

Kod primjene bioloških imunosupresivnih terapija prijavljena je ponovna aktivacija virusa. U kliničkim ispitivanjima sarilumaba primijećeni su slučajevi herpesa zostera (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi ponovne aktivacije virusa hepatitisa B; međutim, bolesnici u kojih je postojao rizik od ponovne aktivacije nisu bili uključeni u ispitivanja.

Laboratorijski parametri

Broj neutrofila

Liječenje sarilumabom bilo je povezano s većom incidencijom pada ABN-a (vidjeti dio 4.8). Pad ABN-a nije bio povezan s većom incidencijom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

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

Broj trombocita

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

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

Jetreni enzimi

Liječenje sarilumabom bilo je povezano s većom incidencijom porasta vrijednosti transaminaza. U kliničkim je ispitivanjima taj porast bio prolazan i nije doveo ni do kakvog klinički primjetnog

oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost i težina tih povišenih vrijednosti bile su primjećene kada su se u kombinaciji sa sarilumabom primjenjivali potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. metotreksat).

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

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

Odstupanja u vrijednostima lipida

Vrijednosti lipida mogu biti snižene u bolesnika s kroničnom upalom. Liječenje sarilumabom bilo je povezano s porastom vrijednosti lipidnih parametara kao što su LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i/ili trigliceridi (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti lipidnih parametara potrebno je ocijeniti približno 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja sarilumabom, a zatim ih kontrolirati u intervalima od približno 6 mjeseci. Bolesnike je potrebno liječiti u skladu s kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

Gastrointestinalna perforacija i divertikulitis

Kod liječenja sarilumabom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije i divertikulitisa. Gastrointestinalna perforacija prijavljena je u bolesnika sa i bez divertikulitisa. Bolesnike u kojih se jave simptomi koji potencijalno ukazuju na divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, gastrointestinalno krvarenje i/ili neobjašnjiva promjena u pražnjenju crijeva, praćeno vrućicom, potrebno je odmah pregledati radi ranog prepoznavanja divertikulitisa koji može biti povezan s gastrointestinalnom perforacijom. Sarilumab treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju ulceracije crijeva ili divertikulitis (vidjeti dio 4.8).

Zloćudne bolesti

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

Reakcije preosjetljivosti

Kod liječenja sarilumabom prijavljene su reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Najčešće reakcije preosjetljivosti bile su osip na mjestu injiciranja, osip i urtikarija. Bolesnike se mora savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koji simptom reakcije preosjetljivosti. Ako nastupi anafilaksija ili neka druga reakcija preosjetljivosti, primjenu sarilumaba mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

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

Cijepljenje

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

Kardiovaskularni rizik

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

Polisorbat 20 (E432)

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 20 u svakih 1,14 ml otopine za injekciju, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sarilumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika s RA (n = 661) i PMR-om (n = 59) su neutropenija (14,3%), infekcije gornjih dišnih putova (6,8%), povišene vrijednosti ALT-a (6,3%), infekcije mokraćnih putova (5,3%) i eritem na mjestu injiciranja (5,0%). Najčešće ozbiljne nuspojave su infekcije (3,1%) (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave popisane u tablici prijavljene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je kao:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave u bolesnika s RA i PMR-om

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	često	infekcija gornjih dišnih putova
		infekcija mokraćnih putova
		oralni herpes
		celulitis
		pneumonija
	manje često	nazofaringitis
		divertikulitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija*
	često	leukopenija*
		trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipertrigliceridemija
		hiperkolesterolemija
Poremećaji probavnog sustava	rijetko	gastrointestinalna perforacija
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti transaminaza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	eritem na mjestu injiciranja
		pruritus na mjestu injiciranja*

*U ispitivanju SAPHYR, prijavljene nuspojave u bolesnika s PMR-om su neutropenija, leukopenija i pruritus na mjestu injiciranja.

Opis odabranih nuspojava

Reumatoidni artritis

Infekcije

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

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

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

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

Gastrointestinalna perforacija

Gastrointestinalna perforacija prijavljena je u bolesnika sa i bez divertikulitisa. Većina bolesnika u kojih je došlo do gastrointestinalnih perforacija istodobno je uzimala nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), kortikosteroide ili MTX. Doprinos tih istodobno primijenjenih lijekova razvoju gastrointestinalnih perforacija u odnosu na sarilumab nije poznat (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

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

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja u placebom kontroliranoj populaciji prijavljene su u 9,5% bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg, 8% bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 150 mg te 1,4% bolesnika koji su primali placebo. Te su reakcije na mjestu injiciranja (uključujući eritem i pruritus) bile blage do umjerene u većine bolesnika (u 99,5%, 100% i 100% bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg, sarilumab u dozi od 150 mg odnosno placebo). Dva bolesnika koja su primala sarilumab (0,2%) prekinula su liječenje zbog reakcija na mjestu injiciranja.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

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

Broj neutrofila

Pad broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/l$ zabilježen je u 6,4% i 3,6% bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove, dok u bolesnika koji su primali placebo + DMARD-ove nije zabilježen nijedan takav slučaj. Pad broja neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/l$ zabilježen je u

0,8% odnosno 0,6% bolesnika koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove. U bolesnika sa smanjenim apsolutnim brojem neutrofila (ABN), prilagodba režima liječenja, kao što je privremeni prekid primjene ili smanjenje doze sarilumaba, dovela je do porasta ili normalizacije ABN-a (vidjeti dio 4.2). Pad ABN-a nije bio povezan s većom incidencijom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

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

Broj trombocita

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

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

Nije bilo događaja krvarenja povezanih s padom broja trombocita.

Jetreni enzimi

Odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima sažeto su prikazana u Tablici 3. U bolesnika s povišenim vrijednostima jetrenih enzima, prilagodba režima liječenja, kao što je privremeni prekid primjene ili smanjenje doze sarilumaba, dovela je do smanjenja ili normalizacije vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.2). Ta povišenja nisu bila povezana s klinički značajnim porastom vrijednosti direktnog bilirubina niti s kliničkim dokazima hepatitisa ili jetrene insuficijencije (vidjeti dio 4.4).

Tablica 3: Incidencija odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima

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

Lipidi

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

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

Zloćudne bolesti

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

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

Imunogenost

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

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

Opažanja u populaciji koja je primala monoterapiju sarilumabom bila su u skladu s onima u populaciji koja je primala sarilumab + DMARD-ove.

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

Reumatska polimialgija

Sigurnost sarilumaba ispitivana je u jednom ispitivanju faze 3 (SAPHYR) u 117 bolesnika s PMR-om od kojih je 59 primalo supkutano sarilumab u dozi od 200 mg (vidjeti dio 5.1). Ukupno trajanje bolesnik-godina u populaciji s PMR-om koja je primala sarilumab bilo je 47,37 bolesnik-godina tijekom 12-mjesečnog dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja. Podaci o sigurnosti dostupni su do 1 godine.

Infekcije

U ispitivanju SAPHYR, udio bolesnika s infekcijama bio je niži u skupini koja je primala sarilumab u dozi od 200 mg s 14-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (37,3%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo s 52-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (50,0%). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 3 (5,1%) bolesnika u skupini koja je primala sarilumab u dozi od 200 mg s 14-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (svi su bili slučajevi bakterijskih infekcija) i 3 (5,2%) bolesnika u skupini koja je primala placebo s 52-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (svi su bili slučajevi infekcije COVID-19).

Odstupanja laboratorijskih vrijednosti

Broj neutrofila

U ispitivanju SAPHYR, pad broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/l$ zabilježen je u 7 (12%) bolesnika u skupini koja je primala sarilumab, od čega su 2 (3,4%) bila ozbiljna (pad broja neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/l$).

Jetreni enzimi

U ispitivanju SAPHYR niti jedan bolesnik liječen sarilumabom nije imao vrijednosti ALT-a ili AST-a više od 3 puta iznad gornje granice normale (GGN). U skupini koja je primala placebo, 2 bolesnika imala su povišene vrijednosti ALT-a više od 3 puta iznad GGN-a.

Imunogenost

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

U populaciji bolesnika s PMR-om, 1 (1,8%) bolesnik liječen sarilumabom od 200 mg pokazao je trajni odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek, a niti jedan bolesnik u placebo skupini nije pokazao

odgovor u smislu stvaranja protutijela na lijek. Pozitivan odgovor u testu na neutralizirajuća protutijela utvrđen je u bolesnika s PMR-om koji su imali odgovor u smislu stvaranja protutijela na sarilumab od 200 mg. Zbog niske učestalosti pojave protutijela na lijek, učinak ovih protutijela na sigurnost i/ili djelotvornost sarilumaba nije poznat.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sarilumaba u napunjenoj štrcaljki i napunjenoj brizgalici u djece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

IL-6 je pleiotropni citokin koji stimulira različite stanične odgovore, kao što su proliferacija, diferencijacija, preživljenje i apoptoza, te može aktivirati hepatocite da otpuštaju proteine akutne faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i serumski amiloid A. Bolesnici s reumatoidnim artritisom (RA) i poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (engl. *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*, pJIA) imaju povišene vrijednosti IL-6 u sinovijskoj tekućini, koje imaju važnu ulogu u patološkoj upali i propadanju zglobova, koji su karakteristični za RA i pJIA). IL-6 sudjeluje u različitim fiziološkim procesima kao što su migracija i aktivacija T-stanica, B-stanica, monocita i osteoklasta te tako dovodi do sistemske upale, upale sinovijske tekućine i koštane erozije u bolesnika s RA i pJIA.

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

Farmakodinamički učinci

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

dio 4.4). Liječenje sarilumabom snizilo je vrijednosti fibrinogena i serumskog amiloida A, a povisilo vrijednosti hemoglobina i serumskog albumina. Liječenje sarilumabom u bolesnika s PMR-om koji uzimaju dozu od 200 mg jedanput svaka 2 tjedna ima sličan učinak na profile farmakodinamičkih biomarkera (CRP i ABN) tijekom vremena u usporedbi s bolesnicima s RA .

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis (RA)

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

Placebom kontrolirana ispitivanja

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

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

Klinički odgovor

Postoci bolesnika liječenih sarilumabom + DMARD-ovima koji su postigli odgovore ACR20, ACR50 i ACR70 u ispitivanjima MOBILITY i TARGET prikazani su u Tablici 4. U oba su ispitivanja bolesnici liječeni sarilumabom u dozi od 200 mg ili 150 mg + DMARD-ovima svaka 2 tjedna imali više stope odgovora ACR20, ACR50 i ACR70 u 24. tjednu nego bolesnici koji su primali placebo. Ti su se odgovori održali tijekom 3 godine liječenja u otvorenom produžetku ispitivanja.

U ispitivanju MOBILITY, veći udio bolesnika liječenih sarilumabom u dozi od 200 mg ili 150 mg svaka dva tjedna zajedno s MTX-om nego onih koji su primali placebo + MTX je u 52. tjednu ostvario remisiju, koja se definirala kao indeks aktivnosti bolesti prema vrijednosti C-reaktivnog proteina (engl. *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein*, DAS28-CRP) < 2,6. Rezultati u 24. tjednu ispitivanja TARGET bili su slični onima u 52. tjednu ispitivanja MOBILITY (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Klinički odgovor u 12., 24. i 52. tjednu u placebom kontroliranim ispitivanjima MOBILITY i TARGET

	Postotak bolesnika					
	MOBILITY Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			TARGET Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na inhibitore TNF-a		
	Placebo + MTX N = 398	Sarilumab 150 mg + MTX N = 400	Sarilumab 200 mg + MTX N = 399	Placebo + kDMA RD* N = 181	Sarilumab 150 mg + kDMARD* N = 181	Sarilumab 200 mg + kDMARD* N = 184
12. tjedan						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 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% ^{†††}
24. tjedan						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 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% [†]
52. tjedan						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 2,6)	8,5%	31,0% ^{†††}	34,1% ^{†††}	NP [§]	NP [§]	NP [§]
ACR20	31,7%	53,5% ^{†††}	58,6% ^{†††}	NP [§]	NP [§]	NP [§]
ACR50	18,1%	40,0% ^{†††}	42,9% ^{†††}			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Značajan klinički odgovor [¶]	3,0%	12,8% ^{†††}	14,8% ^{†††}			

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

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

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

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

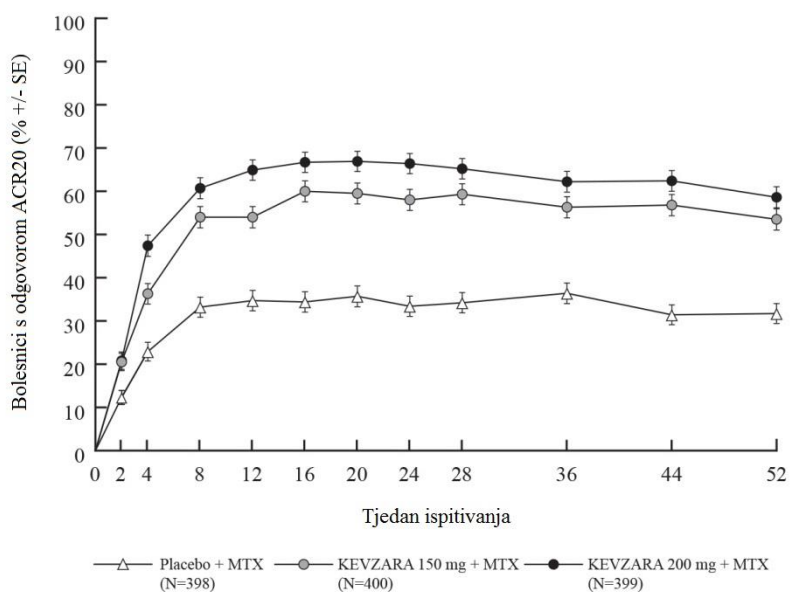
‡ Primarna mjera ishoda

§ NP = nije primjenjivo, jer je ispitivanje TARGET trajalo 24 tjedna

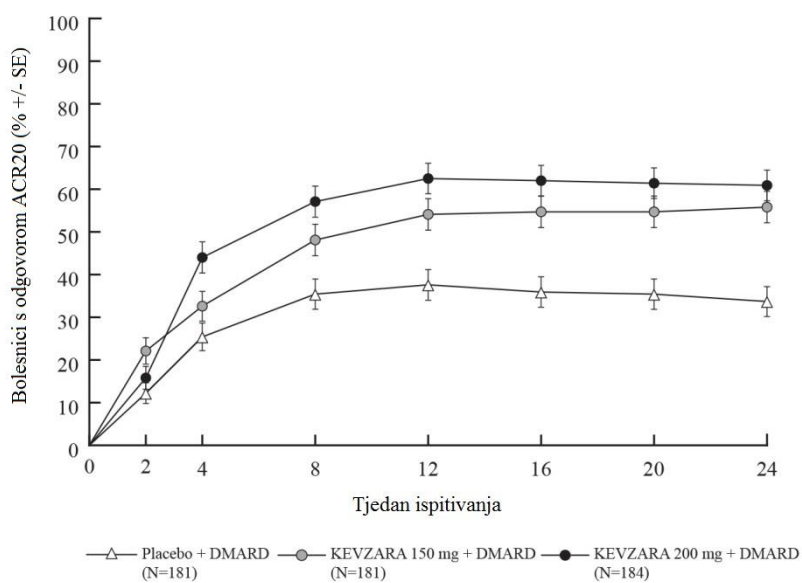
¶ Značajan klinički odgovor = ACR70 kroz najmanje 24 uzastopna tjedna tijekom razdoblja od 52 tjedna

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

Slika 1: Postotak odgovora ACR20 po posjetu u ispitivanju MOBILITY



Slika 2: Postotak odgovora ACR20 po posjetu u ispitivanju TARGET



Rezultati za sastavnice ACR odgovora u 24. tjednu ispitivanja MOBILITY i TARGET prikazani su u Tablici 5. Rezultati u 52. tjednu ispitivanja MOBILITY bili su slični onima u 24. tjednu ispitivanja TARGET.

Tablica 5: Srednje vrijednosti smanjenja rezultata za sastavnice ACR odgovora od početka ispitivanja do 24. tjedna

Sastavnica (raspon)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	Sarilumab 150 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 400)	Sarilumab 200 mg svaka 2 tjedna + MTX (N = 399)	Placebo + kDMARD (N = 181)	Sarilumab 150 mg svaka 2 tjedna + kDMARD (N = 181)	Sarilumab 200 mg svaka 2 tjedna + kDMARD (N = 184)
Bolni zglobovi (0 – 68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Otečeni zglobovi (0 – 66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
VAS rezultat za bol[†] (0 – 100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
VAS rezultat prema općoj ocjeni liječnika[‡] (0 – 100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
VAS rezultat prema općoj ocjeni bolesnika[‡] (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 ^{††}
CRP	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

[‡] Vizualna analogni ljestvica

[†] p-vrijednost < 0,01 za razliku u odnosu na placebo

^{††} p-vrijednost < 0,001 za razliku u odnosu na placebo

^{†††} p-vrijednost < 0,0001 za razliku u odnosu na placebo

Radiološki odgovor

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

Obje doze sarilumaba + MTX-a bile su superiorne placebo + MTX-u s obzirom na promjenu početnog mTSS rezultata u 24. i 52. tjednu (vidjeti Tablicu 6). Prijavljeno je manje pogoršanje rezultata i za

eroziju i za suženje zglobnog prostora u 24. i 52. tjednu u skupinama liječenima sarilumabom nego u skupini koja je primala placebo.

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

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

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

Tablica 6: Srednja vrijednost radiološke promjene od početka ispitivanja do 24. tjedna i 52. tjedna u ispitivanju MOBILITY

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

[†] p-vrijednost < 0,001

^{††} p-vrijednost < 0,0001

[‡] Primarna mjera ishoda

Odgovor fizičke funkcije

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

U ispitivanju MOBILITY zabilježeno je značajno poboljšanje fizičke funkcije prema HAQ-DI rezultatu u 16. tjednu u odnosu na placebo (-0,58 uz sarilumab u dozi od 200 mg + MTX, -0,54 uz sarilumab u dozi od 150 mg + MTX i -0,30 uz placebo + MTX svaka 2 tjedna). U ispitivanju TARGET zabilježeno je značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata u 12. tjednu u odnosu na placebo

(-0,49 uz sarilumab u dozi od 200 mg + DMARD-ove, -0,50 uz sarilumab u dozi od 150 mg + DMARD-ove i -0,29 uz placebo + DMARD-ove svaka 2 tjedna).

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

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

Ishodi koje su prijavljivali bolesnici

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

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

Ispitivanje kontrolirano aktivnim usporednim lijekom

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

Sarilumab u dozi od 200 mg pokazao se superiornim adalimumabu u dozi od 40 mg s obzirom na smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje fizičke funkcije, a uz nju je i više bolesnika ostvarilo kliničku remisiju tijekom 24 tjedna (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja MONARCH

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

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

Reumatska polimialgija (PMR)

Djelotvornost i sigurnost sarilumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom multicentričnom ispitivanju (SAPHYR) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih s PMR-om, dijagnosticiranom prema klasifikacijskim kriterijima Američkog reumatološkog društva / Europske lige protiv reumatizma (engl. *American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism*, ACR/EULAR). Bolesnici su imali barem jednu epizodu nedvosmislenog rasplamsavanja PMR-a pri pokušaju postupnog smanjivanja doze kortikosteroida.

U ispitivanju SAPHYR, bolesnici s aktivnim PMR-om bili su randomizirani na primanje sarilumaba u dozi od 200 mg svaka dva tjedna s unaprijed definiranim 14-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (n = 60) ili placebo svaka dva tjedna s unaprijed definiranim 52-tjednim postupnim smanjivanjem doze prednizona (n = 58). Jedan je bolesnik bio randomiziran, ali nije liječen u skupini koja je primala sarilumab u dozi od 200 mg. Broj bolesnika koji su završili razdoblje liječenja u ispitivanju bio je 42 (70%) u skupini koja je primala sarilumab i 36 (62,1%) u placebo skupini. Bolesnici u kojih je došlo do rasplamsavanja bolesti ili koji se nisu mogli pridržavati dodijeljenog rasporeda za postupno smanjivanje doze prednizona mogli su primiti kortikosteroide kao terapiju za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue therapy*).

Postupno smanjivanje doze prednizona u liječenim skupinama razlikovalo se prema dizajnu. Ukupna stvarna kumulativna doza kortikosteroida ekvivalenta prednizonu u skupini koja je primala sarilumab (medijan 777 mg) bila je niža u usporedbi s placebom (medijan 2044 mg).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika s održanom remisijom u 52. tjednu. Održana remisija definirana je kao postizanje remisije bolesti najkasnije do 12. tjedna, odsutnost rasplamsavanja bolesti od 12. do 52. tjedna, trajno smanjenje CRP-a (na <10 mg/l) od 12. do 52. tjedna i uspješno pridržavanje postupnog smanjivanja doze prednizona od 12. do 52. tjedna. Ostale mjere ishoda uključivale su ukupnu kumulativnu dozu kortikosteroida tijekom 52 tjedna, vrijeme do prvog rasplamsavanja PMR-a i ishode koje je prijavio bolesnik.

Klinički odgovor

Veći udio bolesnika u skupini koja je primala sarilumab postigao je održanu remisiju u 52. tjednu u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (p = 0,0193). U 52. tjednu, veći udio bolesnika u skupini koja je primala sarilumab postigao je svaku sastavnicu mjere ishoda održane remisije u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Kumulativna doza kortikosteroida tijekom razdoblja

liječenja do 52. tjedna bila je niža u skupini koja je primala sarilumab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Klinički odgovor u odraslih s aktivnim PMR-om (ispitivanje SAPHYR)

		Placebo (N = 58)	Sarilumab (N = 60)	p-vrijednost u odnosu na placebo
Održana remisija u 52. tjednu				
	Broj bolesnika s održanom remisijom	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)
	Razlika u omjeru (95% CI) u odnosu na placebo			18,0 (4,15; 31,82)
Sastavnice održane remisije u 52. tjednu				
	Odsutnost znakova i simptoma te CRP < 10 mg/l (remisija bolesti*) najkasnije do 12. tjedna	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)
	Odsutnost rasplamsavanja bolesti‡ od 12. do 52. tjedna	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)
	Održano smanjenje CRP-a (<10 mg/l) od 12. do 52. tjedna	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)
	Uspješno pridržavanje postupnog smanjivanja doze prednizona od 12. do 52. tjedna	n (%)	14 (24,1)	30 (50,0)

*Remisija bolesti definirana je kao nestanak znakova i simptoma PMR-a i normalizacija CRP-a (<10 mg/l).

†NI: nije izračunato

‡Rasplamsavanje bolesti se definira kao ponovna pojava znakova i simptoma koji se mogu pripisati aktivnom PMR-u koji zahtijeva povećanje doze kortikosteroida ili povišenje ESR-a koje se može pripisati aktivnom PMR-u i povećanje doze kortikosteroida.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kevzara (sarilumab) u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje reumatske polimialgije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Reumatoidni artritis

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

Apsorpcija

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

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

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

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Interakcije sa supstratima enzima CYP450

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

Reumatska polimialgija

Farmakokinetičke karakteristike supkutanog sarilumaba u bolesnika s PMR-om utvrđene su pomoću populacijske farmakokinetičke analize uključujući oskudna C_{through} opažanja prikupljena od 58 bolesnika s PMR-om liječenih ponovljenom supkutanom primjenom sarilumaba u dozi od 200 mg svaka dva tjedna. Za ovaj režim doziranja, procijenjena srednja vrijednost (\pm SD) AUC, C_{min} i C_{max} sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je 551 ± 321 mg.dan/l, $27,0 \pm 21,5$ mg/l, odnosno $46,5 \pm 23,0$ mg/l. Analize farmakokinetičkih podataka ukazuju na to da je medijan vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže u bolesnika s PMR-om približno 24 tjedna. Došlo je do nakupljanja sarilumaba nakon supkutane primjene, s omjerom nakupljanja od 5-6 puta na temelju srednje vrijednosti najnižih koncentracija.

Posebne populacije

Dob, spol, etničko podrijetlo i tjelesna težina

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

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal sarilumaba. Većina dokaza za inhibiciju IL-6 α uglavnom ukazuje na protutumorske učinke posredovane većim brojem mehanizama, koji prvenstveno uključuju inhibiciju STAT-3. Ispitivanja sarilumaba *in vitro* i *in vivo* na ljudskim tumorskim staničnim linijama pokazala su inhibiciju aktivacije STAT-3 i inhibiciju rasta tumora u životinjskim ksenotransplantacijskim modelima ljudskih tumora.

Ispitivanja učinaka na plodnost provedena na mužjacima i ženka miševa uz pomoć mišjeg zamjenskog protutijela na mišji IL-6 α nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
arginin
polisorbat 20 (E432)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

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

3 godine.

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Napunjene brizgalice i napunjene štrcaljke sadrže 1,14 ml otopine u štrcaljki (staklo tipa 1) opremljenoj pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i elastomerskim čepom klipa.

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Veličine pakiranja:

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Nakon što se napunjena štrcaljka/napunjena brizgalica izvadi iz hladnjaka, treba pričekati da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C) tijekom 30 minuta (napunjena štrcaljka) odnosno 60 minuta (napunjena brizgalica) prije nego što se Kevzara injicira.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon primjene, napunjenu štrcaljku/napunjenu brizgalicu treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju

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

Sarilumab je ljudsko monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju

306 – 371 mmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Kevzara je indicirana za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa (pJIA; poliartritis s pozitivnim ili negativnim reumatoidnim faktorom i prošireni oligoartritis) u bolesnika u dobi od 2 i više godina, koji nisu dovoljno dobro odgovorili na prethodno liječenje konvencionalnim sintetskim antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *conventional sintetic disease-modifying anti-rheumatic drugs*, csDMARDs). Kevzara se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti i nadzirati zdravstveni radnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je ovaj lijek namijenjen (vidjeti dio 4.1). Bolesnicima se mora dati kartica za bolesnika.

Doziranje

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Preporučena doza u bolesnika od 2 godine i starijih iznosi 4 mg/kg supkutano jednom svaka 2 tjedna u bolesnika tjelesne težine od 10 do manje od 30 kg ili 3 mg/kg supkutano jednom svaka 2 tjedna u bolesnika tjelesne težine veće od ili jednake 30 kg.

Sarilumab se može primjenjivati samostalno ili u kombinaciji s MTX.

Sarilumab je potrebno primijeniti supkutano injekcijom, a dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika (kg) pri svakoj primjeni. Promjena doze treba se temeljiti samo na dosljednoj promjeni tjelesne težine bolesnika tijekom vremena (vidjeti tablicu 1).

Bolesnici moraju imati minimalnu tjelesnu težinu od 10 kg kada primaju sarilumab.

Bolesnici koji prelaze s doze od 4 mg/kg na dozu od 3 mg/kg koje se primjenjuju jednom svaka 2 tjedna

Za bolesnike koji početno primaju dozu od 4 mg/kg i imaju tjelesnu težinu između 27,5 do <39,5 kg, volumen injekcije od 0,65 ml mora se održavati dok bolesnik ne dosegne 39,5 kg. Kad bolesnik dosegne 39,5 kg mora prijeći na dozu od 3 mg/kg (vidjeti tablicu 1).

Doza je ograničena na 200 mg jednom svaka 2 tjedna za bolesnike tjelesne težine 63 kg ili više.

Tablica 1: Supkutana doza sarilumaba ovisno o rasponu tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	Volumen po injekciji (ml)
Bolesnici tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg (4 mg/kg svaka 2 tjedna)	
≥10 i <12,5	0,25
≥12,5 i <14,5	0,30
≥14,5 i <16,5	0,35
≥16,5 i <19	0,40
≥19 i <21	0,45
≥21 i <23,5	0,50
≥23,5 i <25,5	0,55
≥25,5 i <27,5	0,60
≥27,5 i <30	0,65
Bolesnici tjelesne težine od 30 kg i više (3 mg/kg svaka 2 tjedna)	
≥30 i <31	0,50
≥31 i <34	0,55
≥34 i <37	0,60
≥37 i <39,5	0,65
≥39,5 i <42,5	0,70
≥42,5 i <45	0,75
≥45 i <48,5	0,80
≥48,5 i <51,5	0,85
≥51,5 i <54,5	0,90
≥54,5 i <57	0,95
≥57 i <63	1,00
≥63	1,1

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze u slučaju neutropenije, trombocitopenije ili povišenih vrijednosti jetrenih enzima za pJIA (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8):

Nizak apsolutni broj neutrofila (vidjeti dio 5.1)	
Laboratorijska vrijednost (stanice x 10⁹/l)	Preporuka
ABN iznad 1	Zadržati dosadašnju dozu sarilumaba.
<ul style="list-style-type: none"> • ABN ≥ 0,5 - <1 sa ili bez infekcije • ABN < 0,5 bez infekcije 	Liječenje sarilumabom odgoditi dok se ne procijeni kliničko stanje.

ABN < 0,5 povezano s infekcijom	Prekinuti liječenje sarilumabom.
---------------------------------	----------------------------------

Nizak broj trombocita	
Laboratorijska vrijednost (stanice x 10³/μl)	Preporuka
50 – 100	Primjenu sarilumaba odgoditi dok vrijednost ne bude > 100 x 10 ³ /μl i dok se ne procijeni kliničko stanje.
Ispod 50	Prekinuti liječenje sarilumabom.

Odstupanja u vrijednostima jetrenih enzima	
Laboratorijska vrijednost	Preporuka
ALT > 1 – 3 x iznad gornje granice normale (GGN)	Razmotriti klinički odgovarajuću prilagodbu doze istodobno primijenjenog MTX i/ili drugih lijekova.
ALT > 3 – 5 x GGN	Primjenu sarilumaba odgoditi dok vrijednost ne bude < 3 x GGN i dok se ne procijeni kliničko stanje.
ALT > 5 x GGN	Prekinuti liječenje sarilumabom.

Smanjenje doze sarilumaba nije ispitivano u populaciji s pJIA. Odluku o nastavku ili prekidu liječenja sarilumabom potrebno je temeljiti na medicinskoj procjeni pojedinog bolesnika. Ako je prikladno, dozu istodobno primijenjenog MTX-a i/ili druge terapije treba prilagoditi ili prekinuti.

Propuštena doza

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sarilumaba u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutana primjena.

Mjesta injiciranja (abdomen, bedro i nadlaktica) treba mijenjati pri svakoj injekciji. Sarilumab se ne smije se injicirati u kožu koja je osjetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.

Bočica

Bočica je namijenjena samo za primjenu od strane zdravstvenog radnika. Bočica od 175 mg/ml je otopina za injekciju spremna za upotrebu i nije je potrebno razrjeđivati. Doza se izvlači iz bočice pomoću sterilne igle i štrcaljke. Igla i štrcaljka ne smiju se ponovno koristiti.

Sadržaj bočice sarilumaba ne smije se miješati sa sadržajem druge bočice sarilumaba ili prenijeti u drugu bočicu koja sadrži sarilumab. Bočica je samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni dio mora se baciti (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Ozbiljne infekcije

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

Sarilumab se ne smije primijeniti bolesnicima s aktivnom infekcijom, uključujući lokalizirane infekcije. Prije početka liječenja potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja u bolesnika:

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

Primjenu sarilumaba mora se odgoditi ako se u bolesnika razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija. Nakon što se infekcija stavi pod kontrolu, liječenje sarilumabom može se ponovno započeti prema odluci zdravstvenog radnika.

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

U bolesnika koji su primali imunosupresivne lijekove, uključujući sarilumab za RA, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uzrokovane bakterijskim, mikobakterijskim, invazivnim gljivičnim, virusnim ili drugim oportunističkim patogenima. Najčešće primijećene ozbiljne infekcije kod primjene sarilumaba kod bolesnika s RA uključivale su pneumoniju i celulitis (vidjeti dio 4.8). Od oportunističkih infekcija, kod primjene sarilumaba prijavljene su tuberkuloza, kandidijaza i pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. U izoliranim je slučajevima u bolesnika s tuberkulozom i RA primijećena diseminirana, a ne lokalizirana infekcija u bolesnika koji su često istodobno uzimali terapiju imunosupresivima poput MTX-a ili kortikosteroida, koja ih uz RA može predisponirati za infekcije .

Tuberkuloza

Prije početka liječenja sarilumabom mora se provesti procjena faktora rizika za tuberkulozu i testirati bolesnike na latentnu infekciju. Bolesnike s latentnom ili aktivnom tuberkulozom mora se liječiti standardnom antimikobakterijskom terapijom prije početka liječenja. Mora se razmotriti terapija za tuberkulozu prije uvođenja sarilumaba u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi provedba odgovarajućeg liječenja, kao i u bolesnika s negativnim nalazom testa na tuberkulozu koji imaju faktore rizika za tu bolest. Zdravstveni radnici trebaju imati na umu rizik od lažno negativnih rezultata za tuberkulinski test na koži i interferon-gama TB u rezultatima pretraga krvi, osobito u bolesnika koji su teško bolesni ili imunokompromitirani. Prilikom razmatranja terapije za tuberkulozu, bilo bi dobro konzultirati se s liječnikom koji ima iskustva u liječenju te bolesti.

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

Ponovna aktivacija virusa

Kod primjene bioloških imunosupresivnih terapija prijavljena je ponovna aktivacija virusa. U kliničkim ispitivanjima sarilumaba primijećeni su slučajevi herpesa zoster (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi ponovne aktivacije virusa hepatitisa B; međutim, bolesnici u kojih je postojao rizik od ponovne aktivacije nisu bili uključeni u ispitivanja.

Laboratorijski parametri

Broj neutrofila

Liječenje sarilumabom bilo je povezano s većom incidencijom pada ABN-a (vidjeti dio 4.8). Pad ABN-a nije bio povezan s većom incidencijom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

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

Broj trombocita

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

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

Jetreni enzimi

Liječenje sarilumabom bilo je povezano s većom incidencijom porasta vrijednosti transaminaza. U kliničkim je ispitivanjima taj porast bio prolazan i nije doveo ni do kakvog klinički primjetnog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8). Povećana učestalost i težina tih povišenih vrijednosti bile su primjećene kada su se u kombinaciji sa sarilumabom primjenjivali potencijalno hepatotoksični lijekovi (npr. MTX).

Ne preporučuje se započeti liječenje sarilumabom u bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza, ALT-a ili AST-a više od $1,5 \times GGN$. U bolesnika u kojih ALT poraste više od $5 \times GGN$ mora se prekinuti liječenje sarilumabom (vidjeti dio 4.2).

Vrijednosti ALT-a i AST-a moraju se pratiti 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i zatim kontrolirati svaka 3 mjeseca nakon toga. Kada je to klinički indicirano, treba razmotriti i provedbu drugih testova

funkcije jetre, kao što je određivanje vrijednosti bilirubina. Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na povišene vrijednosti transaminaza vidjeti dio 4.2.

Odstupanja u vrijednostima lipida

Vrijednosti lipida mogu biti snižene u bolesnika s kroničnom upalom. Liječenje sarilumabom bilo je povezano s porastom vrijednosti lipidnih parametara kao što su LDL-kolesterol, HDL-kolesterol i/ili trigliceridi (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti lipidnih parametara potrebno je ocijeniti približno 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja sarilumabom, a zatim ih kontrolirati u intervalima od približno 6 mjeseci. Bolesnike je potrebno liječiti u skladu s kliničkim smjernicama za liječenje hiperlipidemije.

Gastrointestinalna perforacija i divertikulitis

Kod liječenja sarilumabom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije i divertikulitisa. Gastrointestinalna perforacija prijavljena je u bolesnika sa i bez divertikulitisa. Bolesnike u kojih se jave simptomi koji potencijalno ukazuju na divertikulitis, kao što su bol u abdomenu, gastrointestinalno krvarenje i/ili neobjašnjiva promjena u pražnjenju crijeva, praćeno vrućicom, potrebno je odmah pregledati radi ranog prepoznavanja divertikulitisa koji može biti povezan s gastrointestinalnom perforacijom. Sarilumab treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju ulceracije crijeva ili divertikulitis (vidjeti dio 4.8).

Zloćudne bolesti

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

Reakcije preosjetljivosti

Kod liječenja sarilumabom prijavljene su reakcije preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8). Najčešće reakcije preosjetljivosti bile su osip na mjestu injiciranja, osip u urtikarija. Bolesnike se mora savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koji simptom reakcije preosjetljivosti. Ako nastupi anafilaksija ili neka druga reakcija preosjetljivosti, primjenu sarilumaba mora se odmah prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

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

Cijepljenje

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

Kardiovaskularni rizik

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

Polisorbat 20 (E432)

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 20 u svakih 1,14 ml otopine za injekciju, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca po njegovu završetku (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni sarilumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sarilumab u majčino mlijeko niti apsorbira li se sistemski nakon ingestije. Izlučivanje sarilumaba u mlijeko nije se ispitivalo na životinjama (vidjeti dio 5.3). Budući da se IgG1 izlučuje u majčino mlijeko, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje sarilumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su nazofaringitis (36,6%), neutropenija (31,2%), infekcije gornjih dišnih puteva (14,0%), eritem na mjestu injiciranja (9,7%), faringitis (9,7%) i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (9,7%).

Najčešća nuspojava koja je rezultirala trajnim prekidom liječenja sarilumabom bila je neutropenija (5,4%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave popisane u tablici prijavljene su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika s pJIA koji su primili barem jednu preporučenu dozu sarilumaba

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva*
		nazofaringitis‡
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija†
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	reakcija na mjestu injiciranja††

*Uključuje infekciju gornjih dišnih puteva i virusnu infekciju gornjih dišnih puteva

‡Uključuje nazofaringitis i faringitis

†Uključuje neutropeniju i smanjeni broj neutrofila

††Uključujući eritem na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, modrice na mjestu injiciranja, upalu na mjestu injiciranja, reakciju na mjestu injiciranja, urtikariju na mjestu injiciranja, toplinu na mjestu injiciranja

Infekcije

U ispitivanju pJIA, stopa infekcija bila je 146,6 događaja na 100 bolesnik-godina. Najčešće opažene infekcije bile su nazofaringitis (36,6%) i infekcije gornjih dišnih puteva (14,0%). Većina slučajeva

nazofaringitisa i infekcija gornjih dišnih puteva bili su blagi.

Reakcije na mjestu injiciranja

U ispitivanju pJIA, reakcije na mjestu injiciranja pojavile su se u 13 (14,0%) bolesnika, a najčešće prijavljena reakcija na mjestu injiciranja bio je eritem (9,7%). Većina tih događaja bila je blaga i niti jedna reakcija na mjestu injiciranja nije zahtijevala odgodu ili prekid liječenja.

Odstupanja u laboratorijskim nalazima

Broj neutrofila

U ispitivanju pJIA, smanjenje broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/l$ dogodilo se u 10/52 (19,2%) bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg i 20/41 (48,8%) bolesnika tjelesne težine od 10 do < 30 kg. Učestalost smanjenog broja neutrofila bila je veća do 12. tjedna. Smanjenje ABN-a nije bilo povezano s pojavom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

Broj monocita

U ispitivanju pJIA, smanjenje broja monocita dogodilo se u 4 (4,3%) bolesnika, bilo je blage težine i nije bilo ozbiljno.

Jetreni enzimi

U ispitivanju pJIA, jedan (1,1%) bolesnik imao je vrijednosti ALT više od 3 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je devet (9,7%) bolesnika imalo povišene vrijednosti ALT-a, a većina je bila blage težine i nisu bile ozbiljne.

Lipidi

U ispitivanju pJIA, razine triglicerida od ≥ 150 mg/dl ($1 \times$ GGN) primijećene su u jednog (1,1%) bolesnika. Ukupno troje (3,2%) bolesnika imalo je povišene vrijednosti triglicerida, a sve su bile blage težine i nisu bile ozbiljne. Tijekom cijelog razdoblja liječenja od 156 tjedana nisu primijećene značajne promjene srednjih vrijednosti LDL-a, HDL-a ili ukupnog kolesterola.

Imunogenost

U populaciji s pJIA, u 3 (4,3%) bolesnika liječena preporučenom dozom došlo je do odgovora u smislu stvaranja protutijela na lijek. Neutralizirajuća protutijela otkrivena su u jednog bolesnika s pJIA s odgovorom u smislu stvaranja protutijela na lijek. Zbog niske učestalosti pojave protutijela na lijek, učinak ovih protutijela na sigurnost i/ili djelotvornost sarilumaba nije poznat.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

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

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

IL-6 je pleiotropni citokin koji stimulira različite stanične odgovore, kao što su proliferacija, diferencijacija, preživljenje i apoptoza, te može aktivirati hepatocite da otpuštaju proteine akutne faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i serumski amiloid A. Bolesnici s RA i poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA) imaju povišene vrijednosti IL-6 u sinovijskoj tekućini, koje imaju važnu ulogu u patološkoj upali i propadanju zglobova, koji su karakteristični za RA i pJIA. IL-6 sudjeluje u različitim fiziološkim procesima kao što su migracija i aktivacija T-stanica, B-stanica, monocita i osteoklasta te tako dovodi do sistemske upale, upale sinovijske tekućine i koštane erozije u bolesnika s RA i pJIA.

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

Farmakodinamički učinci

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

Klinička djelotvornost

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Podaci koji podupiru djelotvornost i sigurnost procijenjeni su u multicentričnom, otvorenom ispitivanju u dvije faze u bolesnika u dobi od 2 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA), dijagnosticiranim prema klasifikacijskim kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR), koji su imali neadekvatan odgovor na trenutnu terapiju. Ispitivanje je bilo podijeljeno na dio za utvrđivanje raspona doza i potvrdni (konfirmacijski) dio. U dijelu ispitivanja za utvrđivanje raspona doze ispitane su tri doze u 12-tjednoj osnovnoj fazi liječenja. Nakon odabira doze, bolesnici su uključeni u skupine koje su primale preporučenu dozu [3 mg/kg svaka 2 tjedna u 42 bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg (skupina A) i 4 mg/kg svaka 2 tjedna u 31 bolesnika tjelesne težine ≥ 10 kg i < 30 kg (skupina B)]. Ukupno je liječen 101 bolesnik, uključujući 73 bolesnika koji su primali preporučeni režim doziranja od početka i 20 bolesnika kojima je doza promijenjena na preporučenu dozu tijekom ispitivanja.

Djelotvornost sarilumaba u pedijatrijskih bolesnika s pJIA temelji se na farmakokinetičkoj (PK) ekstrapolaciji i utvrđenoj djelotvornosti sarilumaba u bolesnika s RA. Ekstrapolacija je dodatno podržana ocjenom djelotvornosti koja je provedena i temelji se na stopi odgovora JIA ACR 70 i 90, promjeni u odnosu na početnu vrijednost za rezultat aktivnosti bolesti kod juvenilnog artritisa-27 (engl. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27*, JADAS-27) i udjelu bolesnika s kliničkom remisijom. Djelotvornost je procijenjena za razdoblje do 48 tjedana u 73 bolesnika koji su primali preporučenu dozu od početka.

Za ova 73 bolesnika, srednja vrijednost trajanja bolesti i JADAS-27 na početku ispitivanja bili su 2,48 godina odnosno 22,73. Na početku, 84,9% bolesnika je primilo barem jedan csDMARD (uglavnom MTX), 13,7% je primilo sistemske glukokortikoide, a 19,2% prethodno je liječeno biološkim DMARD-ovima (uglavnom inhibitorima TNF-a). Liječeni bolesnici imali su podtipove JIA koji su na početku bolesti uključivali poliartikularni JIA pozitivan na reumatoidni faktor (17,8%), odnosno negativan (65,8%) ili prošireni oligoartikularni JIA (16,4%).

Klinički odgovor

Odgovori JIA ACR primijećeni su već u 2. tjednu. Udio bolesnika sa stopom odgovora JIA ACR 70 bio je 76,7% i 87,7% u 12. tjednu, odnosno u 48. tjednu, a stopa odgovora JIA ACR 90 bila je 42,5% i 69,9% u 12. tjednu, odnosno u 48. tjednu.

Promjena u odnosu na početnu vrijednost rezultata JADAS-27 CRP bila je -17,46 u 12. tjednu i -20,75 u 48. tjednu za bolesnike koji su primali preporučenu dozu. U 48. tjednu, 51,6% bolesnika koji su primali preporučenu dozi bilo je u remisiji (neaktivna bolest prema Wallaceovim kriterijima tijekom 6 uzastopnih mjeseci).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s Kevzarom (sarilumab) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s kroničnim idiopatskim artritisom (uključujući reumatoidni artritis, spondiloartritis, psorijatični artritis i juvenilni idiopatski artritis) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pedijatrijska populacija

Poliartikularni-juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Farmakokinetika sarilumaba u bolesnika s pJIA okarakterizirana je putem opservacijske i populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 101 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 2 do 17 godina koji su liječeni ponovljenim supkutanim dozama sarilumaba.

Za 3 mg/kg sarilumaba (bolesnici s tjelesnom težinom ≥ 30 kg) primijenjenog svaka 2 tjedna, procijenjena srednja vrijednost (\pm SD) za AUC, C_{\min} i C_{\max} sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bili su 294 ± 148 mg.dan/l, $9,84 \pm 6,35$ mg/l, odnosno $29,2 \pm 15,0$ mg/l prema populacijskoj PK analizi.

Za 4 mg/kg sarilumaba (bolesnici s tjelesnom težinom od 10 do <30 kg) primijenjenog svaka 2 tjedna, procijenjena srednja vrijednost (\pm SD) za AUC, C_{\min} i C_{\max} sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže bili su 375 ± 102 mg.dan/l, $14,5 \pm 8,56$ mg/l, odnosno $37,3 \pm 8,10$ mg/l prema populacijskoj PK analizi.

Kao i u odraslih bolesnika s RA, sarilumab se eliminira paralelnim linearnim i nelinearnim putovima u bolesnika s pJIA i ti paralelni putovi eliminacije rezultiraju početnim poluvijekom od 5 do 7 dana. Vrijeme do stanja dinamičke ravnoteže bilo je oko 10 tjedana duže u usporedbi s odraslim bolesnicima s RA. Nakon supkutane primjene, omjer akumulacije u 48. tjednu bio je približno 5 puta veći na temelju opaženih srednjih vrijednosti najnižih koncentracija (11,6 mg/l i 14,2 mg/l) u usporedbi s izloženošću pojedinačnoj dozi (2,24 mg/l i 3,10 mg/l) za 3 mg/kg odnosno 4 mg/kg svaka dva tjedna. Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su unutar raspona izloženosti u odraslih bolesnika s RA nakon 200 mg svaka 2 tjedna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal sarilumaba. Većina dokaza za inhibiciju IL-6Ra uglavnom ukazuje na protutumorske učinke posredovane većim brojem mehanizama, koji prvenstveno uključuju inhibiciju STAT-3. Ispitivanja sarilumaba *in vitro* i *in vivo* na ljudskim tumorskim staničnim linijama pokazala su inhibiciju aktivacije STAT-3 i inhibiciju rasta tumora u životinjskim ksenotransplantacijskim modelima ljudskih tumora.

Ispitivanja učinaka na plodnost provedena na mužjacima i ženka miševa uz pomoć mišjeg zamjenskog protutijela na mišji IL-6Ra nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
arginin
polisorbat 20 (E432)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju
3 godine.

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

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju

Bočica (staklo tip I) s 1,14 ml otopine zatvorena je bromobutilnim čepom obloženim ETFE-om s aluminijskom prstenom s *flip-off* zatvaračem.

Veličine pakiranja:

- 2 bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu je potrebno pregledati prije uporabe. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna, ako je promijenila boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji dio izgleda oštećeno.

Svaka bočica sadrži višak otopine kako bi se osigurao dovoljan volumen koji se može izvući za primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon primjene, štrcaljku za izvlačenje lijeka iz bočice treba odložiti u neprobojan spremnik i zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1196/013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Sanofi Winthrop Industrie
9 quai Jules Guesde
94403 Vitry-sur-Seine Cedex
Francuska

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

• Dodatne mjere minimizacije rizika

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

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

Kartica za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbitat 20 E432, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

EU/1/17/1196/009 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1196/001 2 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

KEVZARA 150 mg injekcija
sarilumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,14 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20 (E432), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

EU/1/17/1196/010 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1196/003 2 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
sarilumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

KEVZARA 200 mg injekcija
sarilumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,14 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20 (E432), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

EU/1/17/1196/011 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1196/005 2 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

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

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 150 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

KEVZARA 150 mg injekcija
sarilumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,14 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbit 20 (E432), saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 napunjene brizgalice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

EU/1/17/1196/012 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1196/007 2 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – 2 NAPUNJENE BRIZGALICE (VIŠESTRUKO PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
sarilumab

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

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

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

Supkutana primjena

Samo za jednokratnu uporabu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvoriti ovdje

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

kevzara 200 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

KEVZARA 200 mg injekcija
sarilumab
Supkutana primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,14 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA - BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

KEVZARA 175 mg/ml otopina za injekciju
sarilumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, arginin, polisorbitat 20 E432, saharoza, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

200 mg/1,14 ml
otopina za injekciju
2 bočice

5. NAČIN I PUT PRIMJENE

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

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

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

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek KEVZARA treba primijeniti unutar 14 dana i ne smije se čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

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

EU/1/17/1196/013

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

KEVZARA 175 mg/ml otopina za injekciju
sarilumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

s.c.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg/1,14 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kevzara i za što se koristi

Što je Kevzara

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

Za što se Kevzara koristi

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u kojih prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro ili ju nisu dobro podnosili. Kevzara se može primjenjivati sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.

Može Vam pomoći tako što će:

- usporiti oštećenje zglobova
- poboljšati Vašu sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s reumatskom polimialgijom nakon primjene kortikosteroida koji nisu djelovali dovoljno dobro ili je došlo do povratka bolesti tijekom postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Kevzara se može koristiti sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove kortikosteroid.

Kako Kevzara djeluje

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara

Nemojte primijeniti lijek Kevzara:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

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

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

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

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Kevzara, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake "Lot") i te podatke čuvate na sigurnom mjestu.

Djeca i adolescenti

Kevzara napunjena štrcaljka nije ispitivana u djece u dobi od 2 i više godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (pJIA) i nije namijenjena za primjenu u djece.

Kevzara se ne preporučuje u djece mlađe od 2 godine. Kevzara se ne smije davati djeci s pJIA tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i Kevzara

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

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

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

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

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

- statine, koji se koriste za snižavanje razine kolesterola
- oralne kontraceptive

- teofilin, koji se koristi za liječenje astme
- varfarin, koji se koristi sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.

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

Trudnoća i dojenje

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

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

Kevzara sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 20 u svakih 1,14 ml otopine za injekciju, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Kevzara

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

Odrasli bolesnici

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

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

Kevzara se primjenjuje injekcijom pod kožu (što se naziva „supkutanom” injekcijom).

Kako upotrijebiti napunjenu štrcaljku

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

Ako primijenite više lijeka Kevzara nego što ste trebali

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

Ako ste propustili dozu lijeka Kevzara

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

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

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

Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

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

Ako prestanete primjenjivati lijek Kevzara

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

Ostale nuspojave

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

Odrasli

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

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

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

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

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

- divertikulitis (bolest koja zahvaća crijeva, često s bolovima u trbuhu, mučninom i povraćanjem, vrućicom, zatvorom ili rjeđe proljevom)

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- perforacija u trbuhu ili crijevima (otvor koji se razvija u stijenci crijeva)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Kevzara

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

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

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kevzara sadrži

- Djelatna tvar je sarilumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg ili 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine.
- Drugi sastojci su arginin, histidin, polisorbit 20 (E 432), saharoza i voda za injekcije.

Kako Kevzara izgleda i sadržaj pakiranja

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

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 1,14 ml otopine i isporučuje jednu dozu. Kevzara je dostupna u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 napunjene štrcaljke i u višestrukim pakiranjima od 3 kutije, od kojih svaka sadrži 2 napunjene štrcaljke.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
Francuska

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi 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

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

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.r.l.
+39. 02 39394275

Nederland

Sanofi 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 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

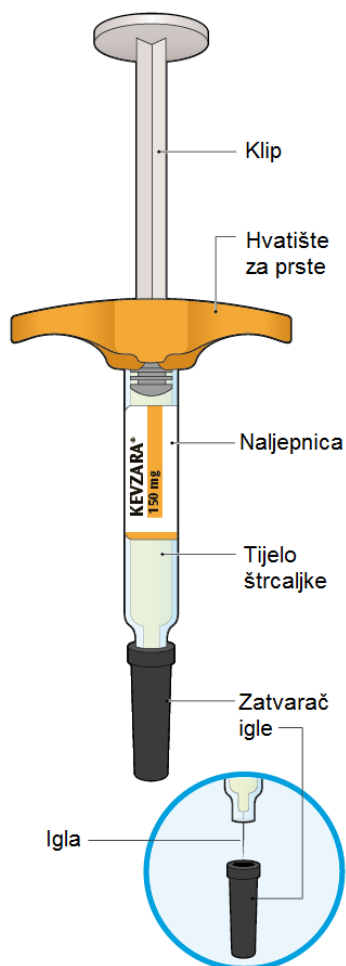
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sarilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

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

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

Da

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

Ne

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

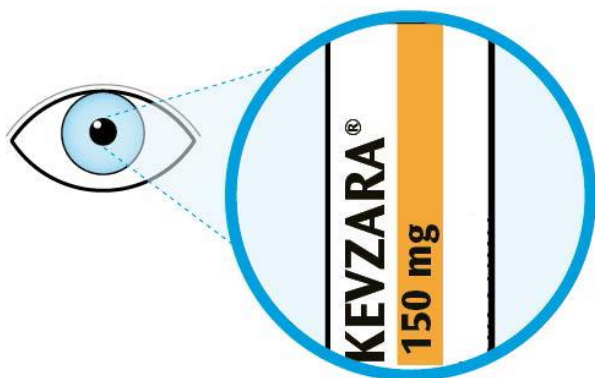
Korak A: Pripremite se za injekciju

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

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

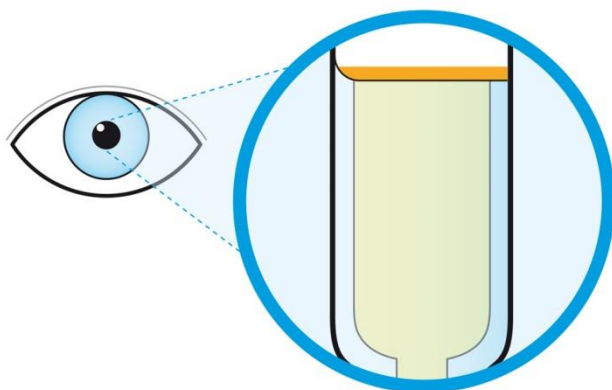
2. Pogledajte naljepnicu.

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



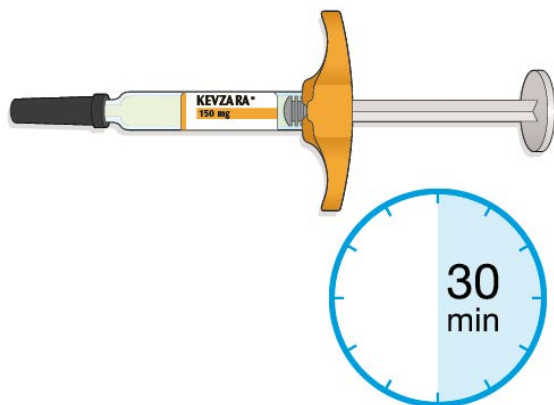
3. Pregledajte lijek.

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



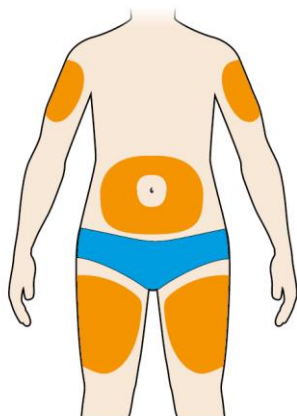
4. Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C).

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



5. Odaberite mjesto injiciranja.

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



● Mjesta za injiciranje

6. Pripremite mjesto injiciranja.

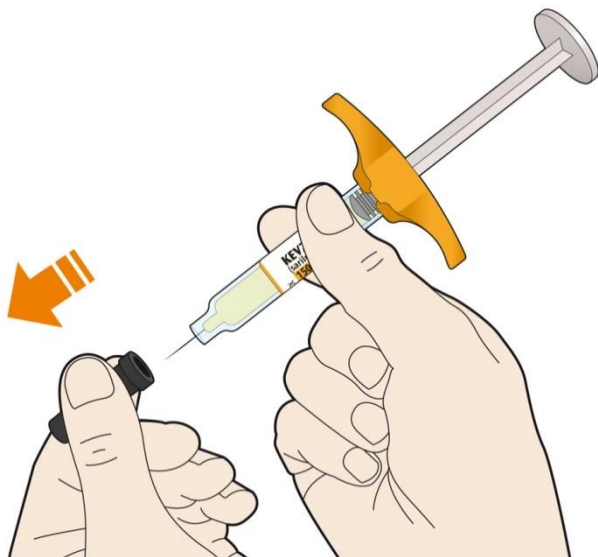
- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A „Pripremite se za injekciju”

1. Povucite zatvarač igle i skinite ga.

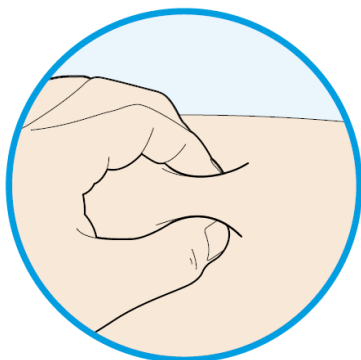
- Uхватite štrcaljku za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.
- Držite ruku podalje od klipa.

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

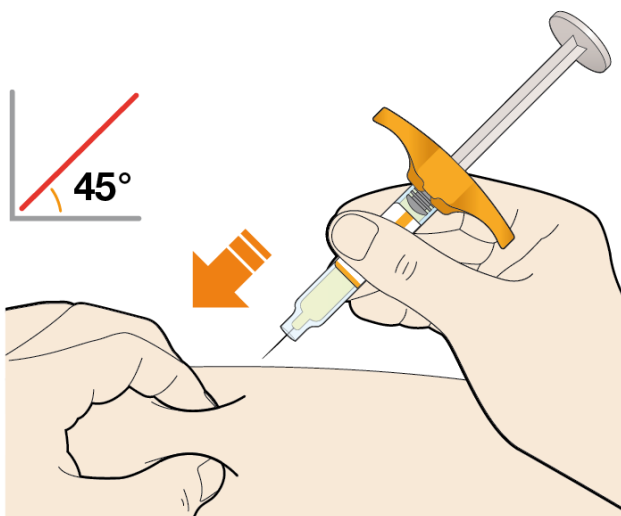


2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.

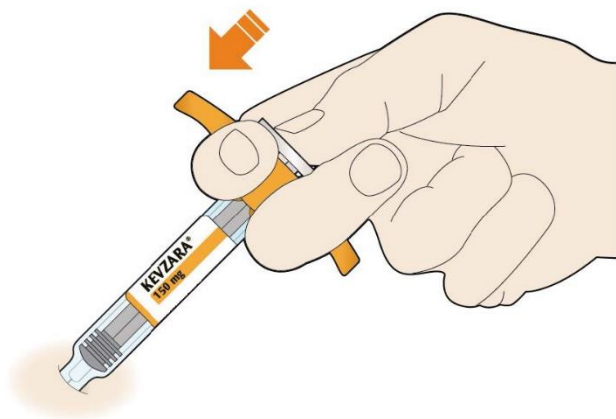


3. Ubodite iglu u nabor kože pod kutom od približno 45°.



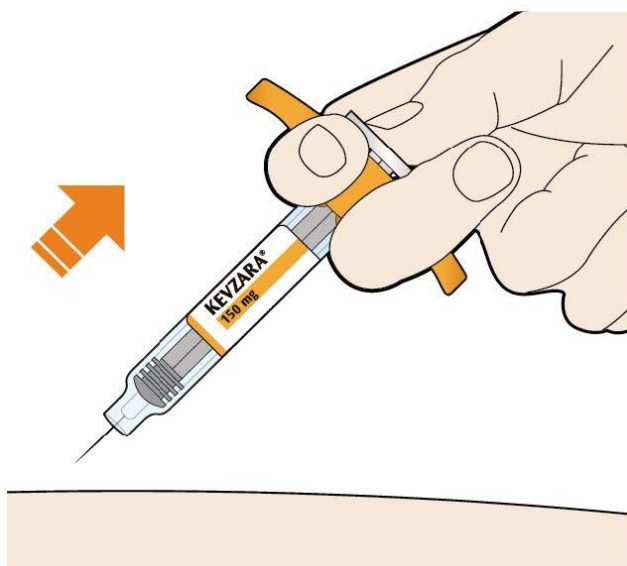
4. Pritisnite klip prema dolje.

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



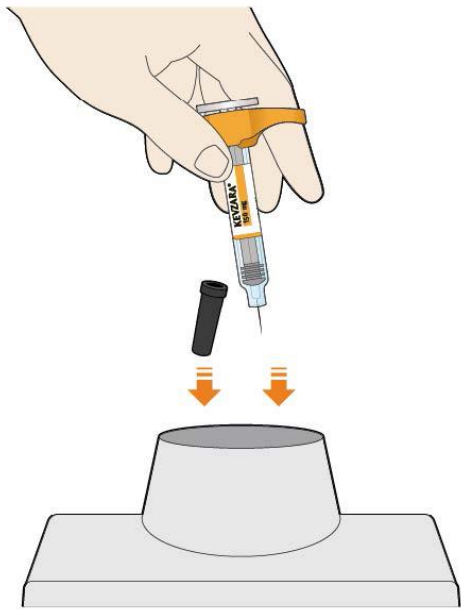
5. Prije nego što izvadite iglu, povjerite je li štrcaljka prazna.

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



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

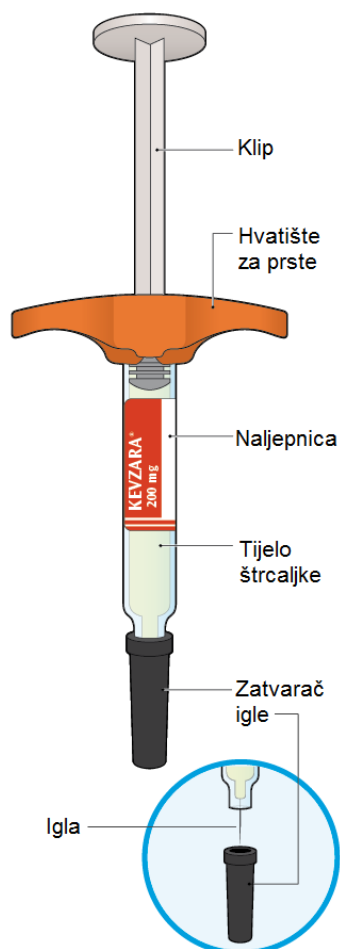
- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač igle na štrcaljku.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljenu štrcaljku u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog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



Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sarilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene štrcaljke prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

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

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

Da

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

Ne

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

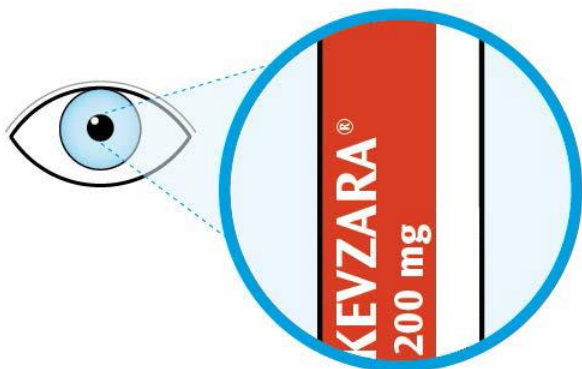
Korak A: Pripremite se za injekciju

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

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

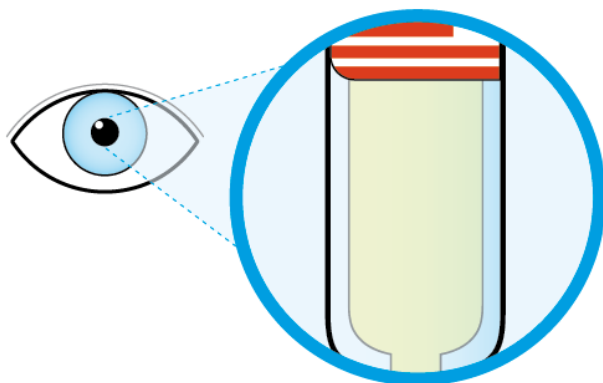
2. Pogledajte naljepnicu.

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



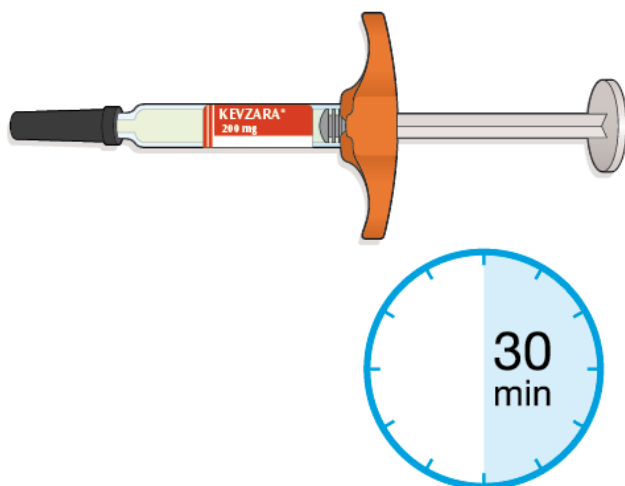
3. Pregledajte lijek.

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



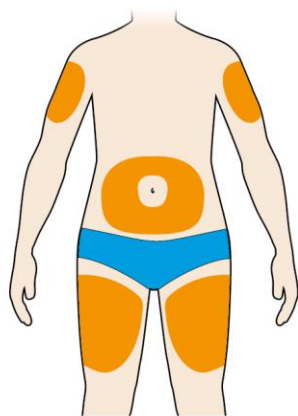
4. Položite štrcaljku na ravnu površinu i pričekajte najmanje 30 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C).

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



5. Odaberite mjesto injiciranja.

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



● Mjesta za injiciranje

6. Pripremite mjesto injiciranja.

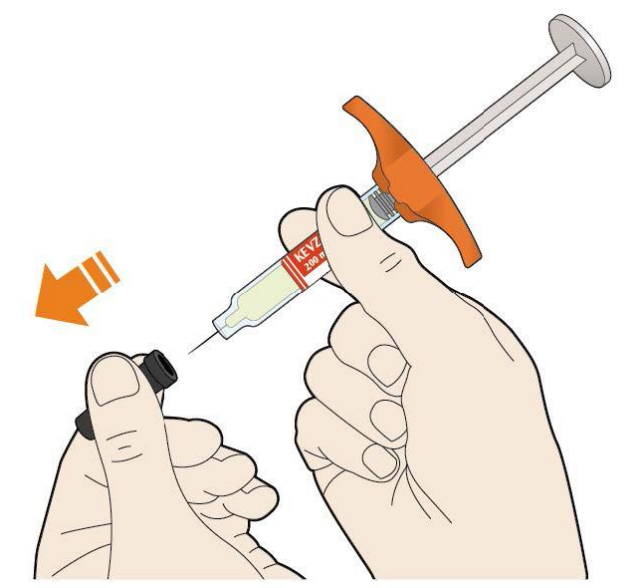
- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovno dodirivati mjesto injiciranja prije primjene lijeka.

Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A „Pripremite se za injekciju”

1. Povucite zatvarač igle i skinite ga.

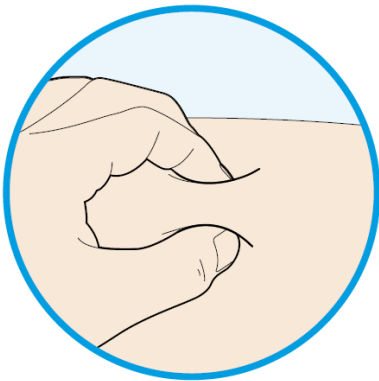
- Uhvatite štrcaljku za srednji dio tijela i usmjerite iglu od sebe.

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

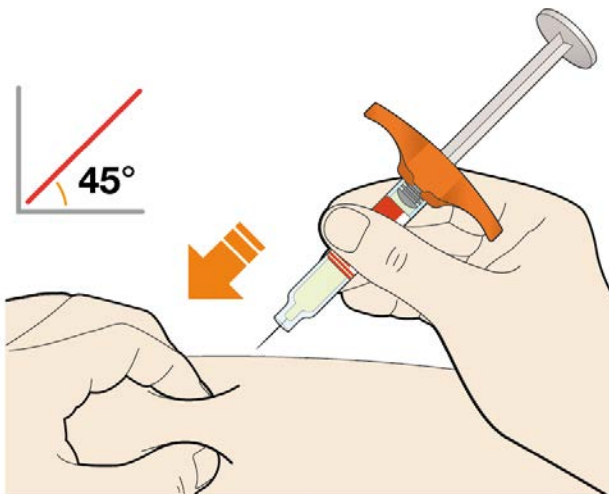


2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja.

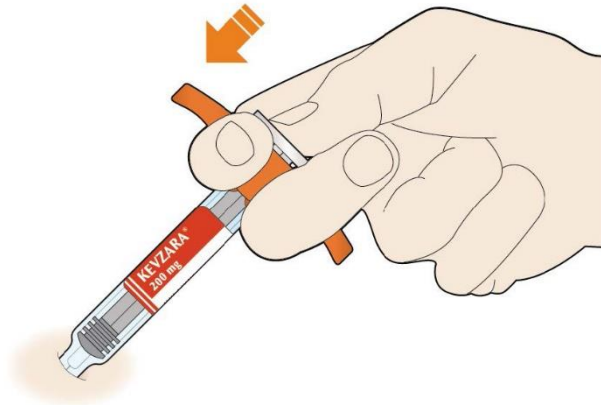


3. Ubodite iglu u nabor kože pod kutom od približno 45°.



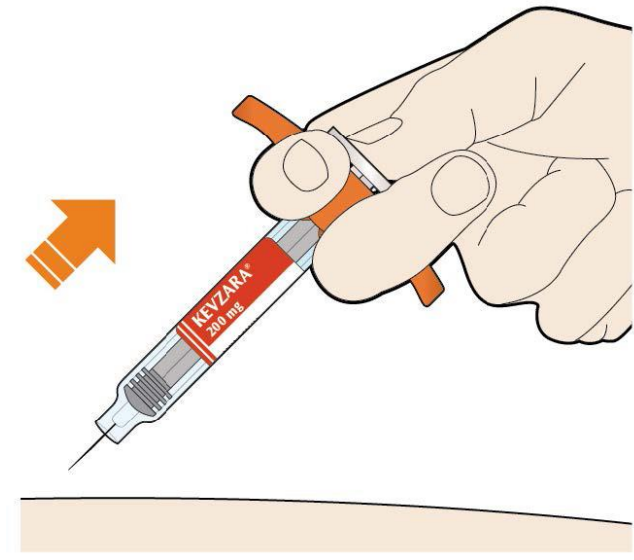
4. Pritisnite klip prema dolje.

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



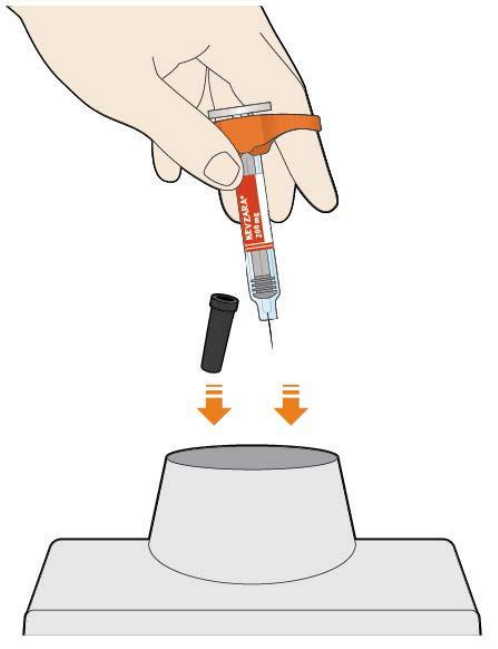
5. Prije nego što izvadite iglu, povjerite je li štrcaljka prazna.

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



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

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



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kevzara i za što se koristi

Što je Kevzara

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

Za što se Kevzara koristi

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) u kojih prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro ili ju nisu dobro podnosili. Kevzara se može primjenjivati sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat (MTX). Može Vam pomoći tako što će:

- usporiti oštećenje zglobova
- poboljšati Vašu sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti

Kevzara se koristi za liječenje odraslih osoba s reumatskom polimialgijom nakon primjene kortikosteroida koji nisu djelovali dovoljno dobro ili je došlo do povratka bolesti tijekom postupnog smanjivanja doze kortikosteroida. Kevzara se može koristiti sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove kortikosteroid.

Kako Kevzara djeluje

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara

Nemojte primijeniti lijek Kevzara:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

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

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

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

Svaki put kada dobijete novo pakiranje lijeka Kevzara, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake "Lot") i te podatke čuvate na sigurnom mjestu.

Djeca i adolescenti

Kevzara napunjena brizgalica nije ispitivana u djece u dobi od 2 i više godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (pJIA) i nije namijenjena za primjenu u djece.

Kevzara se ne preporučuje u djece mlađe od 2 godine. Kevzara se ne smije davati djeci s pJIA tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i Kevzara

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

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

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

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

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

- statine, koji se koriste za snižavanje razine kolesterola
- oralne kontraceptive
- teofilin, koji se koristi za liječenje astme

- varfarin, koji se koristi sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Trudnoća i dojenje

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Kevzara utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ako se nakon primjene lijeka Kevzara osjećate umorno ili loše, ne smijete voziti ni raditi sa strojevima.

Kevzara sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 20 u svakih 1,14 ml otopine za injekciju, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Kevzara

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

Odrasli bolesnici

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

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

Kevzara se primjenjuje injekcijom pod kožu (što se naziva „supkutanom” injekcijom).

Kako upotrijebiti napunjenu brizgalicu

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

Ako primijenite više lijeka Kevzara nego što ste trebali

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

Ako ste propustili dozu lijeka Kevzara

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

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

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

Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

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

Ako prestanete primjenjivati lijek Kevzara

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

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

4. **Moguće nuspojave**

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

Ozbiljne nuspojave

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

Ostale nuspojave

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

Odrasli

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

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

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

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

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

- divertikulitis (bolest koja zahvaća crijeva, često s bolovima u trbuhu, mučninom i povraćanjem, vrućicom, zatvorom ili rjeđe proljevom)

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- perforacija u trbuhu ili crijevima (otvor koji se razvija u stijenci crijeva)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. **Kako čuvati lijek Kevzara**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

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

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

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

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kevzara sadrži

- Djelatna tvar je sarilumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 150 mg ili 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine.
- Drugi sastojci su arginin, histidin, polisorbit 20 (E 432), saharoza i voda za injekcije.

Kako Kevzara izgleda i sadržaj pakiranja

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

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1,14 ml otopine i isporučuje jednu dozu. Kevzara je dostupna je u pakiranjima koja sadrže 1 ili 2 napunjene brizgalice i višestrukim pakiranjima od 3 kutije, od kojih svaka sadrži 2 napunjene brizgalice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi 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

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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.r.l.
+39. 02 39394275

Nederland

Sanofi 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 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

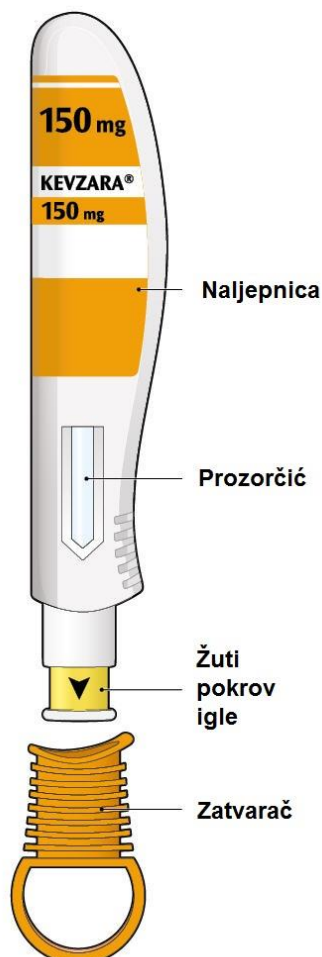
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Kevzara 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sarilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

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

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

Da

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

- ✓ Brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

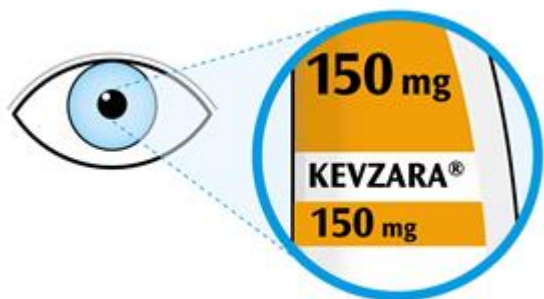
Korak A: Pripremite se za injekciju

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

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

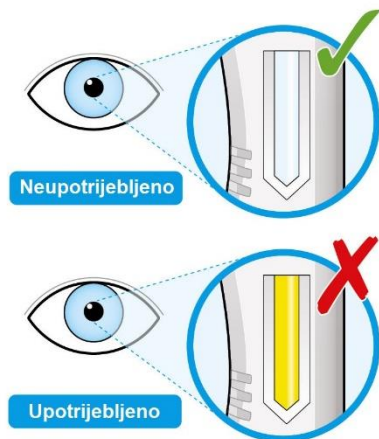
2. Pogledajte naljepnicu.

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



3. Pogledajte kroz prozorčić.

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



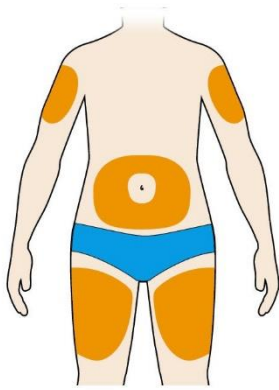
4. Položite brizgalicu na ravnu površinu i pričekajte najmanje 60 minuta da se ugrije na sobnu temperaturu (<math>< 25^{\circ}\text{C}</math>).

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



5. Odaberite mjesto injiciranja.

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



● **Mjesta za
injiciranje**

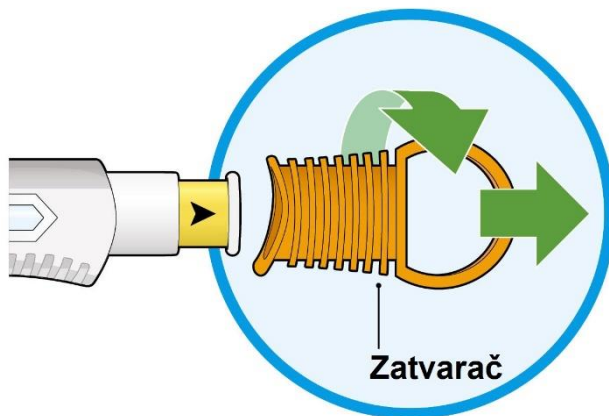
6. Pripremite mjesto injiciranja.

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

Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A „Pripremite se za injekciju”

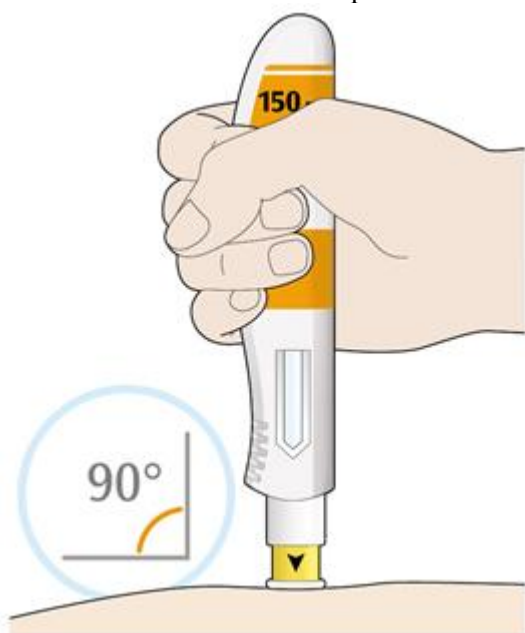
1. Zakrenite ili povucite narančasti zatvarač i skinite ga.

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



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

- Pobrinite se da vidite prozorčić.



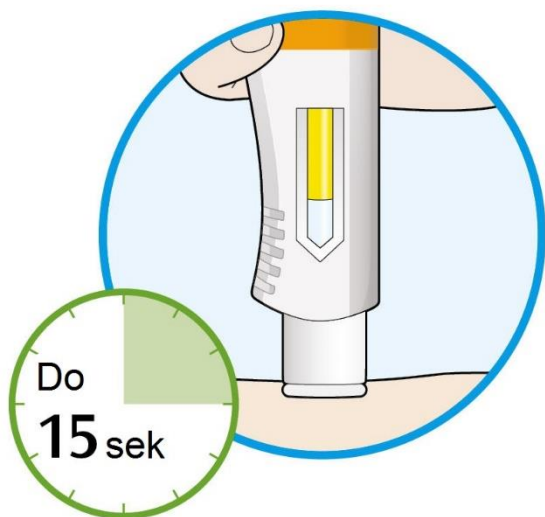
3. Pritisnite brizgalicu prema dolje i držite je čvrsto priljubljenom uz kožu.

- Čut ćete „klik” kad injekcija započne.



4. Nastavite držati brizgalicu čvrsto priljubljenom uz kožu.

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



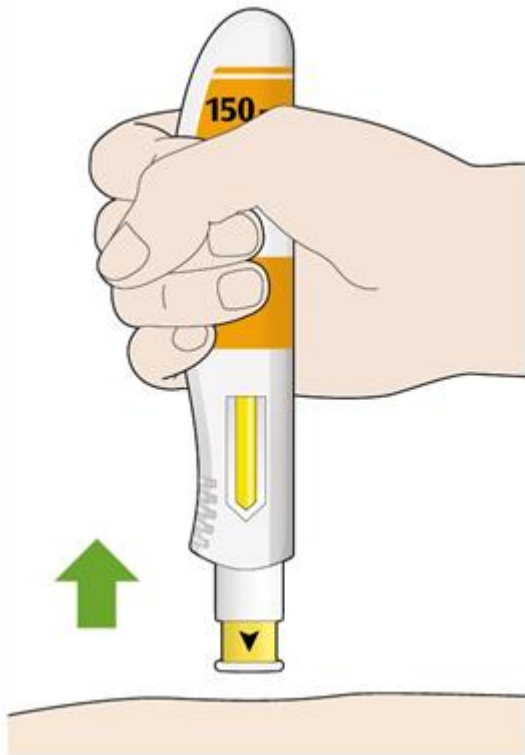
5. Čut ćete još jedan „klik”. Prije nego što uklonite brizgalicu, uvjerite se da je cijeli prozorčić postao žut.

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



6. Podignite brizgalicu s kože.

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



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

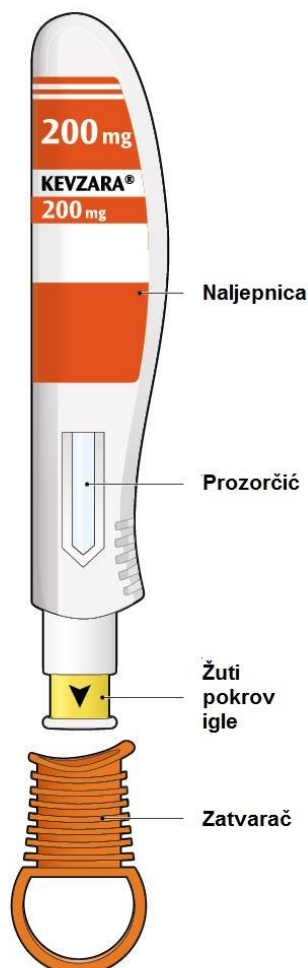
- Uvijek čuvajte spremnik izvan pogleda i dohvata djece.
- ✗ **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljenu brizgalicu u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrijebljen neprobojni spremnik u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog liječnika,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



Kevzara 200 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sarilumab

Upute za uporabu

Dijelovi Kevzara napunjene brizgalice prikazani su na sljedećoj slici.



Važne informacije

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

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

Da

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

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

Ne

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

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

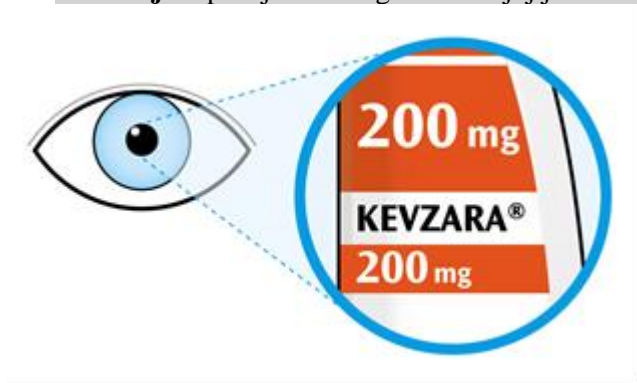
Korak A: Pripremite se za injekciju

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

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

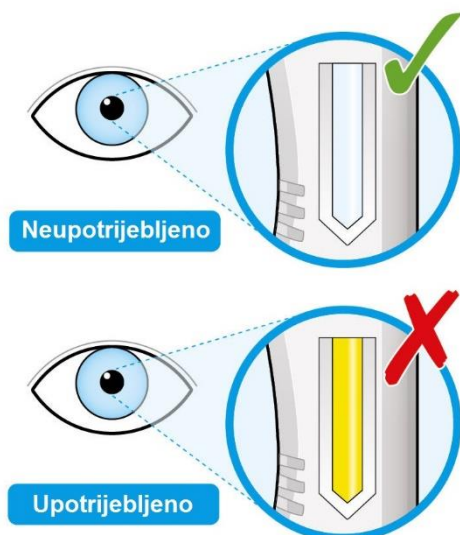
2. Pogledajte naljepnicu.

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



3. Pogledajte kroz prozorčić.

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



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

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

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

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

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

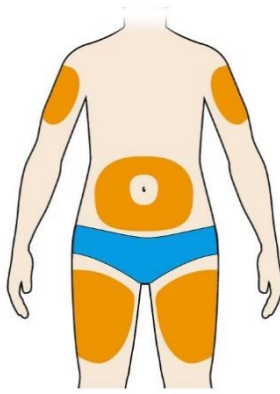


5. Odaberite mjesto injiciranja.

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

• Mijenjajte mjesto primjene pri svakoj injekciji.

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



● **Mjesta za injiciranje**

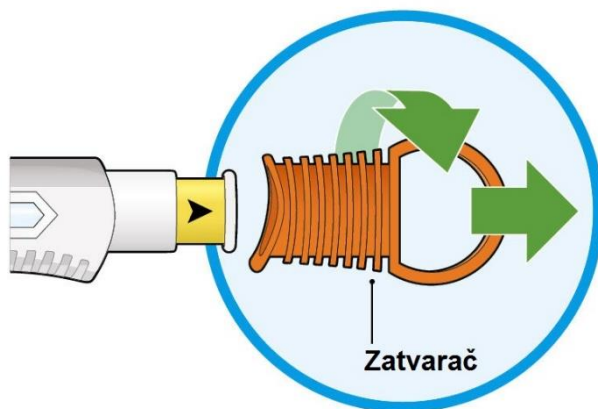
6. Pripremite mjesto injiciranja.

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

Korak B: Injicirajte lijek – prijedite na korak B tek nakon što završite korak A „Pripremite se za injekciju”

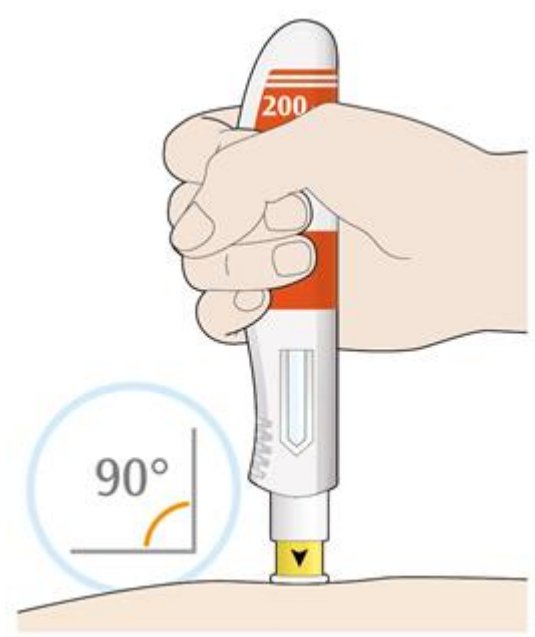
1. Zakrenite ili povucite narančasti zatvarač i skinite ga.

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



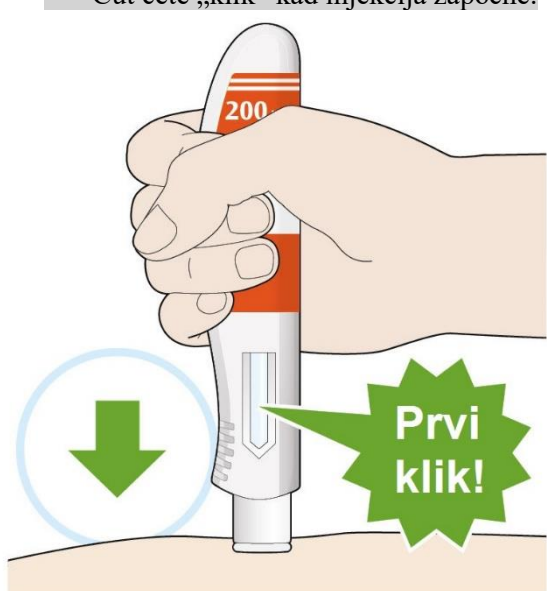
2. Položite žuti pokrov igle na kožu pod kutom od približno 90°.

- Pobrinite se da vidite prozorčić.



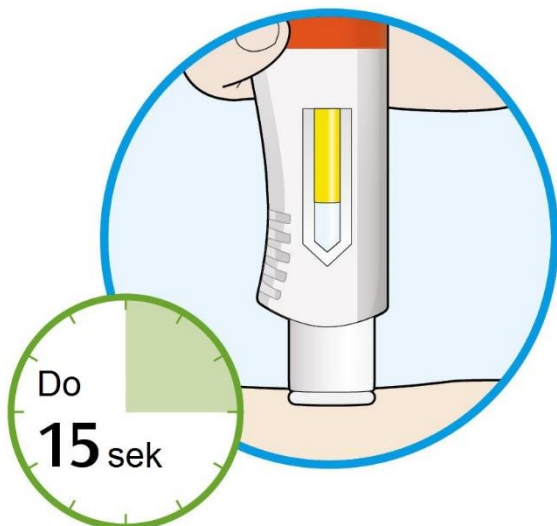
3. Pritisnite brizgalicu prema dolje i držite je čvrsto priljubljenom uz kožu.

- Čut ćete „klik” kad injekcija započne.



4. Nastavite držati brizgalicu čvrsto priljubljenom uz kožu.

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



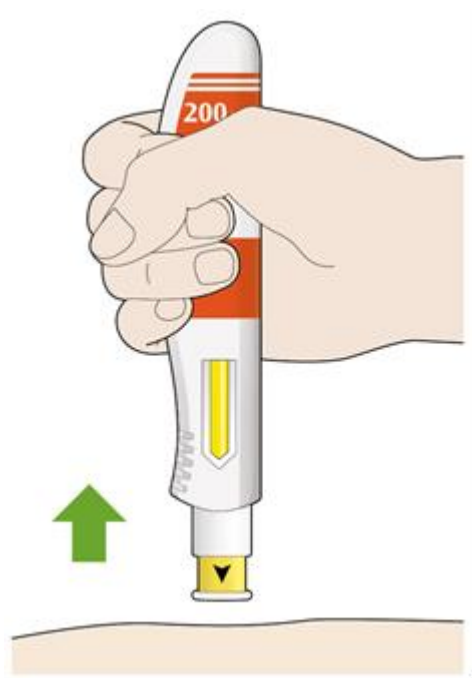
5. Čut ćete još jedan „klik”. Prije nego što uklonite brizgalicu, uvjerite se da je cijeli prozorčić postao žut.

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



6. Podignite brizgalicu s kože.

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



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

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



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kevzara 175 mg/ml otopina za injekciju sarilumab

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

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kevzara i za što se koristi

Što je Kevzara

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

Za što se Kevzara koristi

Kevzara se koristi za liječenje djece u dobi od 2 i više godina s aktivnim poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (pJIA) u koje prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro. Kevzara se može primjenjivati sama ili u kombinaciji s lijekom koji se zove metotreksat.

Kako Kevzara djeluje

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

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Kevzara

Nemojte primijeniti lijek Kevzara:

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri:

- ako Vi/Vaše dijete imate bilo kakvu infekciju ili ako često imate infekcije. Kevzara može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcije, što znači da Vas može učiniti podložnijima infekcijama ili pogoršati infekciju koju imate.

- ako Vi/Vaše dijete imate tuberkulozu (TBC), simptome TBC-a (dugotrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blagu vrućicu) ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekime tko ima TBC. Prije nego što Vam primijeni lijek Kevzara, liječnik će provesti testiranje na TBC.
- ako ste Vi/Vaše dijete ikada imali virusni hepatitis ili neku drugu jetrenu bolest. Prije nego što počnete primjenjivati lijek Kevzara, liječnik će provesti krvnu pretragu kako bi Vam provjerio rad jetre.
- ako ste Vi/Vaše dijete ikada imali divertikulitis (bolest donjeg dijela debelog crijeva) ili čireve u želucu ili crijevima ili ako se pojave simptomi koji uključuju vrućicu i bol u trbuhu (abdomenu) koja ne prolazi.
- ako ste Vi/Vaše dijete ikada imali bilo kakvu vrsta raka.
- ako ste Vi/Vaše dijete nedavno primili ili trebate primiti bilo koje cjepivo.

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

Vi/Vaše dijete ćete prije nego što primite lijek Kevzara napraviti krvne pretrage. Te će se pretrage provoditi i tijekom liječenja. Tako će se provjeravati je li Vam/Vašem djetetu broj krvnih stanica nizak, imate li jetrenih tegoba te je li došlo do promjena u vrijednostima kolesterola.

Svaki put kada Vi/Vaše dijete dobijete novo pakiranje lijeka Kevzara, važno je da zabilježite naziv lijeka, datum primjene i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza "Lot") i te podatke čuvate na sigurnom mjestu.

Djeca i adolescenti

Kevzara se ne preporučuje u djece mlađe od 2 godine. Kevzara se ne smije davati djeci s pJIA-om tjelesne težine manje od 10 kg.

Drugi lijekovi i Kevzara

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

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

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

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

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

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

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

Trudnoća i dojenje

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

- Nemojte primijeniti lijek Kevzara ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš liječnik.
- Učinci lijeka Kevzara na nerođeno dijete nisu poznati.

- Vi i Vaš liječnik morate donijeti odluku o tome hoćete li primjenjivati lijek Kevzara ako dođite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Kevzara utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, ako se nakon primjene lijeka Kevzara Vi/Vaše dijete osjećate umorno ili loše, ne smijete voziti/voziti bicikl ni raditi sa strojevima.

Kevzara sadrži polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži 2,28 mg polisorbata 20 u svakih 1,14 ml otopine za injekciju, što odgovara 2 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi/Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek Kevzara

Liječenje mora započeti liječnik koji ima iskustva u dijagnostici i liječenju pJIA.

Djeca s pJIA-om (u dobi od 2 i više godina)

Uobičajena doza lijeka Kevzara ovisi o tjelesnoj težini.

- Ako imate 10 do manje od 30 kg: doza je 4 mg po kilogramu tjelesne težine
- Ako imate 30 kg ili više: doza je 3 mg po kilogramu tjelesne težine

Doza se izračunava na temelju Vaše tjelesne težine pri svakoj primjeni.

Kevzara se primjenjuje injekcijom pod kožu (što se naziva „supkutanom“ injekcijom).

Kako primijeniti lijek Kevzara

- Zdravstveni radnik će Vam primijeniti lijek Kevzara injekcijom pod kožu (što se naziva „supkutanom injekcijom“).
- Doza koju ćete primiti ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini.

Ako primijenite više lijeka Kevzara nego što ste trebali

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

Ako ste propustili dozu lijeka Kevzara

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

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

Ako je od propuštene doze prošlo 4 ili više dana, injicirajte sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

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

Ako prestanete primjenjivati lijek Kevzara

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

Ostale nuspojave

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

Djeca

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

- infekcije sinusa ili grla, začepljen nos ili curenje iz nosa i grlobolja (infekcija gornjih dišnih putova, nazofaringitis)
- nizak broj bijelih krvnih stanica vidljiv u nalazima krvnih pretraga (neutropenija)
- reakcije na mjestu injiciranja (uključujući crvenilo i svrbež)

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

- odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije (povišena razina alanin aminotransferaze)

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Kevzara

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

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

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

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš zdravstveni radnik je odgovoran za pravilno zbrinjavanje preostalog lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kevzara sadrži

- Djelatna tvar je sarilumab. Jedna bočica sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 ml otopine.
- Drugi sastojci su arginin, histidin, polisorbitat 20 (E 432), saharoza i voda za injekcije.

Kako Kevzara izgleda i sadržaj pakiranja

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

Jedna bočica sadrži 1,14 ml otopine. Kevzara je dostupna je u pakiranju koje sadrži 2 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi S.r.l.
+39. 02 39394275

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Polska

Sanofi 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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