BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Elke voorgevulde spuit bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Elke voorgevulde pen bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

Sarilumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat via recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van Chinese hamsters wordt geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing met een pH van ongeveer 6,0.

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie

298-346 mmol/kg

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie

306-371 mmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Kevzara in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant waren voor één of meerdere *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's). Kevzara kan worden toegediend als monotherapie in geval van intolerantie voor MTX of wanneer de behandeling met MTX niet geschikt is (zie rubriek 5.1).

Polymyalgia rheumatica

Kevzara is geïndiceerd voor de behandeling van polymyalgia rheumatica (PMR) bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op corticosteroïden of bij wie een terugval optreedt tijdens het afbouwen van corticosteroïden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden opgestart en plaats te vinden onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de diagnose en behandeling van de aandoening waarvoor dit geneesmiddel bedoeld is (zie rubriek 4.1). Patiënten moeten de patiëntenkaart ontvangen.

Dosering

Reumatoïde artritis
De aanbevolen dosering sarilumab is 200 mg eenmaal per 2 weken, toegediend door middel van een subcutane injectie.

Polymyalgia rheumatica
De aanbevolen dosis sarilumab is 200 mg om de 2 weken, toegediend door middel van een subcutane injectie, in combinatie met een afbouwkuur van systemische corticosteroïden, waarna sarilumab als monotherapie kan worden voortgezet.

Er zijn gegevens beschikbaar over patiënten die maximaal 1 jaar werden behandeld. Daarom moet de behandeling na 52 weken worden geleid door ziekteactiviteit, het oordeel van de arts en de keuze van de patiënt.

Dosisaanpassing

Reumatoïde artritis
Een vermindering van de dosis van 200 mg om de 2 weken naar 150 mg om de 2 weken wordt aanbevolen om neutropenie, trombocytopenie en verhoogde leverenzymwaarden onder controle te houden.

Bij patiënten die een ernstige infectie ontwikkelen moet de behandeling met sarilumab tijdelijk worden onderbroken tot de infectie onder controle is.

Het starten van een behandeling met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag absoluut aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count* - ANC) van minder dan 2 x 10^9/l.

Het starten van een behandeling met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 150 x 10^3/µl.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen in geval van neutropenie, trombocytopenie of verhoogde leverenzymwaarden bij reumatoïde artritis (zie rubriek 4.4 en 4.8):

Laag absoluut aantal neutrofielen (zie rubriek 5.1)	
Laboratoriumwaarde (cellen x 10^9/l)	**Aanbeveling**
ANC groter dan 1	De huidige dosis sarilumab moet worden gehandhaafd.
ANC 0,5-1	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken totdat >1 x 10^9/l. Sarilumab kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
ANC minder dan 0,5	De behandeling met sarilumab moet worden stopgezet.

Laag aantal bloedplaatjes	
Laboratoriumwaarde (cellen x 10^3/µL)	**Aanbeveling**
50 tot 100	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken totdat >100 x 10^3/µl. Sarilumab kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
Minder dan 50	Indien bevestigd door herhaald onderzoek, moet de behandeling met sarilumab worden stopgezet.

Afwijkingen in leverenzymen	
Laboratoriumwaarde	**Aanbeveling**
ALAT > 1 tot 3 x bovengrens van de normaalwaarde (*Upper Limit of Normal*; ULN)	Klinisch geschikte dosisaanpassing van gelijktijdige DMARD's of immunomodulerende middelen moet worden overwogen.
ALAT > 3 tot 5 x ULN	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken totdat < 3 x ULN. Sarilumab kan daarna hervat worden met 150 mg elke 2 weken en verhoogd tot 200 mg elke 2 weken zoals klinisch toepasselijk is.
ALAT > 5 x ULN	De behandeling met sarilumab moet worden stopgezet.

Polymyalgia rheumatica (PMR)
Afwijkende laboratoriumwaarden: top met sarilumab bij patiënten met PMR die de volgende afwijkende laboratoriumwaarden ontwikkelen *(zie rubriek 4.4 en 5.1):*

- neutropenie (ANC lager dan 1 x 10^9/l aan het einde van het doseringsinterval)
- trombocytopenie (aantal bloedplaatjes lager dan 100 x 10^3 µl)
- ASAT- of ALAT-verhogingen (3 keer hoger dan de ULN)

Er zijn geen dosisaanpassingen onderzocht bij patiënten met PMR met deze aandoeningen. Voor criteria voor het opstarten van de behandeling, zie de dosering voor PMR.

Vergeten dosis

Indien de patiënt een dosis sarilumab heeft vergeten en er zijn niet meer dan 3 dagen verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend. De daaropvolgende dosis moet volgens het normale schema worden toegediend. Als er 4 dagen of langer zijn verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis volgens het normale schema worden toegediend; de dosis mag niet worden verdubbeld.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Sarilumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
De veiligheid en werkzaamheid van sarilumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met positieve serologie-uitslag voor hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van de voorgevulde spuit/voorgevulde pen met sarilumab bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

De injectieplaats (buik, dij en bovenarm) moet bij iedere injectie worden afgewisseld. Sarilumab mag niet worden geïnjecteerd in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.

Voorgevulde spuit en voorgevulde pen
De volledige inhoud (1,14 ml) van de voorgevulde spuit/pen moet worden toegediend als subcutane injectie.

Voor de voorgevulde spuit/voorgevulde pen: een patiënt mag sarilumab zelf toedienen of de verzorger van de patiënt kan dit doen, indien de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg beslist dat dit van toepassing is. Patiënten en/of hun verzorgers moeten gepaste training krijgen met betrekking tot het klaarmaken en toedienen van sarilumab voor gebruik.

De voorgevulde spuit of pen is niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

De bijsluiter bevat duidelijke instructies voor het toedienen van dit geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Ernstige infecties

Patiënten moeten nauwkeurig worden opgevolgd op het ontwikkelen van klachten en symptomen van een infectie gedurende de behandeling met sarilumab (zie rubriek 4.2 en 4.8). Aangezien een infectie bij de oudere populatie in het algemeen vaker voorkomt, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten.

Sarilumab mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie, waaronder lokale infecties. De risico's en voordelen van behandeling dienen in overweging genomen te worden voordat met Kevzara gestart wordt bij patiënten:
- met een chronische of herhaaldelijke infectie;
- met een voorgeschiedenis van ernstige of opportunistische infecties;
- met een hiv-infectie;
- met onderliggende aandoeningen waardoor zij vatbaarder zijn voor infecties;
- die zijn blootgesteld aan tuberculose; of
- die leven in of reizen naar gebieden met endemische tuberculose of endemische mycose.

De behandeling met sarilumab moet tijdelijk worden onderbroken als een patiënt een ernstige infectie of een opportunistische infectie ontwikkelt. Zodra de infectie onder controle is, kan de behandeling

met sarilumab opnieuw worden gestart naar het oordeel van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Een patiënt die tijdens de behandeling een infectie ontwikkelt, dient ook onmiddellijke en volledige diagnostische onderzoeken te ondergaan passend bij een immuungecompromitteerde patiënt. Een toepasselijke antimicrobiële behandeling moet worden gestart en de patiënt moet nauwlettend worden opgevolgd.

Ernstige en soms fatale infecties als gevolg van bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen. De meest frequent waargenomen ernstige infecties bij behandeling van RA-patiënten met sarilumab waren pneumonie en cellulitis (zie rubriek 4.8). Opportunistische infecties die bij behandeling van RA met sarilumab werden gemeld, waren onder meer tuberculose, candidiasis en pneumocystose. Bij sommige patiënten met RA met gelijktijdige tuberculose werden eerder gedisseminеerde dan gelokaliseerde infecties waargenomen. De meeste van deze patiënten gebruikten gelijktijdig immunosuppressiva zoals MTX of corticosteroïden, wat het risico op infectie kan verhogen.

Tuberculose
Patiënten moeten worden beoordeeld op risicofactoren voor tuberculose en worden onderzocht op een latente infectie voorafgaand aan het starten van behandeling met sarilumab. Patiënten met latente of actieve tuberculose moeten worden behandeld met standaard antimycotica voordat de behandeling gestart wordt. Anti-tuberculosebehandeling dient overwogen te worden voorafgaand aan behandeling van patiënten met een medische voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een afdoende behandeling niet kan worden bevestigd, en van patiënten die negatief testen op latente tuberculose maar die wel risicofactoren hebben betreffende een tuberculose-infectie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve resultaten van tuberculine-huidtests en interferon-gamma-TB-bloedtests, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromitteerd zijn. Bij het overwegen van een antituberculosebehandeling wordt raadpleging van een arts met TBC-expertise aanbevolen.

Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd op het ontwikkelen van klachten en symptomen van tuberculose, ook patiënten die negatief hebben getest op latente tuberculose voorafgaand aan de behandeling.

Virale reactivatie
Virale reactivatie is gemeld bij immunosuppressieve biologische behandelingen. Gevallen van herpes zoster zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken met sarilumab (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gevallen gemeld van reactivatie van hepatitis B tijdens de klinische onderzoeken. Patiënten die risico liepen op reactivatie waren echter uit het onderzoek uitgesloten.

<u>Laboratoriumwaarden</u>

Aantal neutrofielen
Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met een toename in de incidentie van een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC) (zie rubriek 4.8). Een verlaging van ANC werd niet geassocieerd met een toename in de incidentie van infecties, inclusief ernstige infecties.

- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag aantal neutrofielen, d.w.z. een ANC van minder dan 2 x 10^9/l. Bij patiënten die een ANC ontwikkelen van minder dan 0,5 x 10^9/l, wordt aanbevolen om de behandeling met sarilumab stop te zetten (zie rubriek 4.2).
- Het aantal neutrofielen moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op ANC-resultaten, zie rubriek 4.2.
- Uitgaande van de farmacodynamiek van de veranderingen in ANC dienen de resultaten die zijn verkregen aan het eind van het doseringsinterval te worden gebruikt als u een dosisaanpassing overweegt (zie rubriek 5.1).

Aantal bloedplaatjes
Behandeling met sarilumab werd in klinische onderzoeken geassocieerd met een afname van het aantal bloedplaatjes. De afname in bloedplaatjes werd niet geassocieerd met bloedingen (zie rubriek 4.8).

- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 150 x 10^3/µl. Bij patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes daalt naar minder dan 50 x 10^3/ µl, moet de behandeling met sarilumab stopgezet worden.
- Het aantal bloedplaatjes moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op het aantal bloedplaatjes, zie rubriek 4.2.

Leverenzymwaarden
Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met een toename in de incidentie van verhoogde transaminasewaarden. Deze verhogingen waren van voorbijgaande aard en resulteerden niet in klinisch aangetoond leverletsel tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Toegenomen frequentie en omvang van deze verhogingen zijn waargenomen wanneer potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. MTX) werden gebruikt in combinatie met sarilumab.

Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met verhoging van transaminase, ALAT of ASAT tot meer dan 1,5 x ULN. Als patiënten een verhoogde ALAT-waarde ontwikkelen die groter is dan 5 x ULN, moet de behandeling met sarilumab stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

De ALAT- en ASAT-waarden moeten 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna om de 3 maanden worden gecontroleerd. In het geval van klinische indicatie kunt u andere leverfunctieonderzoeken overwegen, zoals bilirubine. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op verhoogde transaminasewaarden, zie rubriek 4.2.

Afwijkende lipidenwaarden
Lipidenwaarden kunnen afnemen bij patiënten met chronische ontsteking. Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met toenames in lipidenwaarden zoals LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en/of triglyceriden (zie rubriek 4.8). De lipidenwaarden moeten ongeveer 4 tot 8 weken na de start van de behandeling met sarilumab worden gecontroleerd, daarna ongeveer om de 6 maanden. De patiënten moeten volgens de klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie worden behandeld.

Gastro-intestinale perforatie en diverticulitis
Er zijn gevallen van gastro-intestinale perforatie en diverticulitis gemeld die geassocieerd waren met het gebruik van sarilumab. Gastro-intestinale perforatie is gemeld bij patiënten met en zonder diverticulitis. Patiënten die symptomen vertonen die mogelijk wijzen op diverticulitis, zoals buikpijn, gastro-intestinale bloeding en/of onverklaarbare verandering in de stoelgang met koorts, moeten onmiddellijk worden beoordeeld op vroege identificatie van diverticulitis die in verband kan worden gebracht met gastro-intestinale perforatie. Sarilumab dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis (zie rubriek 4.8).

Maligniteiten

Een behandeling met immunosuppressiva kan leiden tot een verhoogd risico op maligniteiten. De impact van een behandeling met sarilumab op de ontwikkeling van maligniteiten is onbekend, maar er zijn gevallen gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, die geassocieerd waren met het gebruik van sarilumab (zie rubriek 4.8). Uitslag op de injectieplaats, huiduitslag en urticaria waren de meest voorkomende overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer zij symptomen van een overgevoeligheidsreactie ervaren. De toediening van

sarilumab moet onmiddellijk worden stopgezet bij het optreden van anafylaxie of een andere overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Een behandeling met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met actieve leverziekte of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik van levende vaccins en levende verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling met sarilumab omdat de klinische veiligheid niet is vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar wat betreft de secundaire transmissie van infecties door mensen die levende vaccins toegediend kregen naar patiënten die sarilumab gebruiken. Voor de start van de behandeling wordt aanbevolen dat alle patiënten geïmmuniseerd worden in lijn met de huidige richtlijnen inzake immunisatie. Het interval tussen levende vaccins en de start van de behandeling moet in overeenstemming zijn met de huidige richtlijnen voor vaccinaties met betrekking tot immunosuppressiva.

Cardiovasculair risico

Patiënten met RA lopen een verhoogd risico op cardiovasculaire ziektes en risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) moeten behandeld worden als onderdeel van de standaardzorg.

Polysorbaat 20 (E432)

Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 20 per 1,14 ml oplossing voor injectie, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De blootstelling aan sarilumab werd niet beïnvloed wanneer het gelijktijdig werd toegediend met MTX, op basis van farmacokinetische populatieanalyses en studievergelijkingen. Het wordt niet verwacht dat de MTX-blootstelling wordt gewijzigd door de gelijktijdige toediening met sarilumab; er zijn echter geen klinische gegevens verzameld. Sarilumab is niet onderzocht in combinatie met janus-kinase (JAK)-remmers of biologische DMARD's zoals tumornecrosefactor (TNF)-antagonisten.

Verschillende *in-vitro*- en beperkte *in-vivo*-onderzoeken bij mensen hebben aangetoond dat cytokines en cytokine-remmers een invloed kunnen uitoefenen op de uiting en werking van specifieke cytochroom-P450 (CYP)-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4). Daardoor kunnen deze de farmacokinetiek wijzigen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze enzymen zijn. Verhoogde interleukine-6 (IL-6)-waarden kunnen downregulatie van de CYP-activiteit veroorzaken, zoals bij patiënten met RA of PMR, en daarmee de geneesmiddelconcentraties verhogen in vergelijking met proefpersonen zonder RA of PMR. Het blokkeren van IL-6 signalering door IL-6Rα-antagonisten zoals sarilumab, kan mogelijk het remmende effect van IL-6 omkeren en de CYP-activiteit herstellen, wat leidt tot gewijzigde geneesmiddelconcentraties.

De remming van het IL-6 effect op CYP-enzymen door sarilumab kan klinisch belangrijk zijn voor CYP-substraten met een nauwe therapeutische breedte, waar de dosis individueel aangepast is. Wanneer u een behandeling met sarilumab start of stopt bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die CYP-substraten zijn, moet een therapeutische controle op het effect (bijv. warfarine) of de concentratie van het geneesmiddel (bijv. theofylline) uitgevoerd worden en zo nodig de individuele dosis van het geneesmiddel aangepast worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een behandeling met sarilumab starten terwijl zij worden behandeld met CYP3A4-substraten (bijv. orale anticonceptiva of statines), omdat sarilumab het remmende effect van IL-6 kan omkeren en de CYP3A4-activiteit kan herstellen. Dit kan leiden tot een

afname van de blootstelling en activiteit van CYP3A4-substraten (zie rubriek 5.2). De wisselwerking van sarilumab met substraten van andere CYP's (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sarilumab bij zwangere vrouwen.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Sarilumab mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met sarilumab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is onbekend of sarilumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat het na inname systemisch wordt geabsorbeerd. De uitscheiding van sarilumab in melk is niet bij dieren onderzocht (zie rubriek 5.3).
Omdat IgG1 wordt uitgescheiden in de moedermelk**,** moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sarilumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het effect van sarilumab op de menselijke vruchtbaarheid. Dieronderzoek toonde geen verminderde vruchtbaarheid bij de man of vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kevzara heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij RA (n=661) en PMR (n=59) patiënten zijn neutropenie (14,3%), bovensteluchtweginfecties (6,8%), verhoogd ALAT (6,3%), urineweginfecties (5,3%), en erytheem op de injectieplaats (5,0%). De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen zijn infecties (3,1%) (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen vermeld in de tabel zijn gemeld in gecontroleerde klinische studies. De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met RA en PMR

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bovensteluchtweginfecties
		Urineweginfecties
		Orale herpes
		Cellulitis
		Pneumonie
	Soms	
		Nasofaryngitis
		Diverticulitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie*
	Vaak	
		Leukopenie*
		Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypertriglyceridemie
		Hypercholesterolemie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Gastro-intestinale perforatie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhoogd transaminase
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Erytheem op de injectieplaats
		Pruritus op de injectieplaats*

*In de SAPHYR-studie zijn bij PMR-patiënten neutropenie, leukopenie en pruritus op de injectieplaats de gemelde bijwerkingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reumatoïde artritis

Infecties

Bij de placebogecontroleerde populatie was het aantal infecties 84,5, 81,0 en 75,1 voorvallen per 100 patiëntjaren, in respectievelijk de groep met 200 mg sarilumab + DMARD's, de groep met 150 mg sarilumab + DMARD's en de groep met placebo + DMARD's. De vaakst gemelde infecties (5% tot 7% van de patiënten) waren infecties van de bovenste luchtwegen, urineweginfecties en nasofaryngitis. Het aantal ernstige infecties was 4,3, 3,0 en 3,1 voorvallen per 100 patiëntjaren, in respectievelijk de groep met 200 mg Kevzara + DMARD's, de groep met 150 mg sarilumab + DMARD's en de groep met placebo + DMARD's.

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab +DMARD's was het aantal infecties en ernstige infecties respectievelijk 57,3 en 3,4 voorvallen per 100 patiëntjaren.

De meest frequent waargenomen ernstige infecties omvatten pneumonie en cellulitis. Gevallen van een opportunistische infectie zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

De totale aantallen infecties en ernstige infecties bij de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen overeen met de aantallen in de populatie met sarilumab + DMARD's.

Gastro-intestinale perforatie
Gastro-intestinale perforatie werd gemeld bij patiënten met en zonder diverticulitis. De meeste patiënten waarbij een gastro-intestinale perforatie plaatsvond, namen gelijktijdig niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), corticosteroïden of MTX. De bijdrage van deze gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen verwant aan sarilumab op de ontwikkeling van gastro-intestinale perforaties is onbekend (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheidsreacties
Bij de placebogecontroleerde populatie lag het percentage patiënten dat met de behandeling stopte als gevolg van overgevoeligheidsreacties hoger bij hen die met sarilumab werden behandeld (0,9% in de groep met 200 mg, 0,5% in de groep met 150 mg) dan bij placebo (0,2%). Het aantal stopzettingen als gevolg van overgevoeligheid bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwam overeen met die van de placebogecontroleerde populatie. In de placebogecontroleerde populatie werd bij 0,2% van de patiënten in de groep met sarilumab 200 mg elke twee weken (q2w) + DMARD melding gemaakt van ernstige overgevoeligheidsreacties, in de groep met sarilumab 150 mg q2w + DMARD zijn hier geen gevallen van gemeld.

Reacties op de injectieplaats
Bij de placebogecontroleerde populatie werd melding gemaakt van reacties op de injectieplaats bij 9,5%, 8% en 1,4% van de patiënten die respectievelijk sarilumab 200 mg, 150 mg en placebo ontvingen. Deze reacties op de injectieplaats (inclusief erytheem en pruritus) waren voor de meeste patiënten (respectievelijk 99.5%, 100%, en 100%, voor sarilumab 200 mg, 150 mg, en placebo) licht tot matig van aard. Twee patiënten die met sarilumab werden behandeld (0,2%) zijn met de behandeling gestopt als gevolg van reacties op de injectieplaats.

Afwijkende laboratoriumwaarden
Om een directe vergelijking te kunnen uitvoeren van het aantal afwijkende laboratoriumwaarden tussen de placebo en de actieve behandeling werden gegevens van week 0-12 gebruikt, omdat deze zijn verzameld voordat patiënten mochten overstappen van placebo op sarilumab.

Aantal neutrofielen
Afnames in het aantal neutrofielen tot onder 1 x 10^9/l kwamen voor bij 6,4% en 3,6% van de patiënten in de groepen met respectievelijk 200 mg en 150 mg sarilumab + DMARD's, tegenover geen enkele patiënt in de groep met placebo + DMARD's. Afnames in het aantal neutrofielen tot onder 0,5 x 10^9/l kwamen voor bij 0,8% en 0,6% van de patiënten in de groepen met respectievelijk 200 mg en 150 mg sarilumab + DMARD's. Bij patiënten waarbij een afname in het absolute aantal neutrofielen (ANC) voorkwam, resulteerde een aanpassing van het behandelingsschema, zoals een tijdelijke stopzetting van sarilumab of een dosisverlaging, in een toename of normalisatie van ANC (zie rubriek 4.2). Een verlaging van ANC werd niet geassocieerd met een toegenomen incidentie van infecties, inclusief ernstige infecties.

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen het waargenomen aantal neutrofielen overeen met die van de placebogecontroleerde populatie (zie rubriek 4.4).

Aantal bloedplaatjes
Afnames in het aantal bloedplaatjes tot onder 100 x 10^3/µl kwamen voor bij 1,2% en 0,6% van de patiënten met respectievelijk 200 mg en 150 mg sarilumab + DMARD's, tegenover geen enkele patiënt met placebo + DMARD's**.**

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen het waargenomen aantal bloedplaatjes overeen met die van de placebogecontroleerde populatie.

Er kwamen geen bloedingen voor die werden geassocieerd met een afname in het aantal bloedplaatjes.

Leverenzymwaarden
Afwijkingen in de leverenzymwaarden zijn samengevat in tabel 3. Bij patiënten bij wie een verhoging van de leverenzymwaarden voorkwam, resulteerde een aanpassing van het behandelingsschema, zoals een tijdelijke stopzetting van de behandeling of een dosisverlaging, in een afname of normalisatie van de leverenzymwaarden (zie rubriek 4.2). Deze verhogingen werden niet geassocieerd met klinisch relevante toenames van directe bilirubine, noch met klinisch bewijs van hepatitis of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Tabel 3: Incidentie van afwijkende leverenzymwaarden in gecontroleerde klinische onderzoeken

	Placebo + DMARD n = 661	**Sarilumab150 mg + DMARD n = 660**	**Sarilumab200 mg + DMARD n = 661**	**Sarilumab monotherapie iedere dosis n = 467**
ASAT (Aspartaat-aminotransferase)				
>3 x ULN – 5 x ULN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
>5 x ULN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALAT (Alanine-aminotransferase)				
>3 x ULN – 5 x ULN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
>5 x ULN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

Lipiden
Lipidenwaarden (LDL, HDL en triglyceriden) werden voor het eerst gemeten 4 weken na de start van de behandeling met sarilumab + DMARD's in de placebogecontroleerde populatie. Ten tijde van week 4 was het gemiddelde LDL toegenomen met 14 mg/dl; gemiddelde triglyceriden met 23 mg/dl; en het gemiddelde HDL met 3 mg/dl. Na week 4 werden geen verdere toenames waargenomen. Er was geen belangrijk verschil tussen de verschillende doseringen.

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen de waargenomen lipidenwaarden overeen met die van de placebogecontroleerde populatie.

Maligniteiten
Bij de placebogecontroleerde populatie kwam eenzelfde aantal maligniteiten voor bij patiënten die sarilumab + DMARD's ontvingen als bij patiënten met placebo + DMARD's (1,0 gevallen per 100 patiëntjaren).

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwam het aantal maligniteiten overeen met die van de placebogecontroleerde populatie (zie rubriek 4.4).

Immunogeniciteit
Zoals bij alle therapeutische proteïnen bestaat ook bij sarilumab de kans op immunogeniciteit.

In de placebogecontroleerde populatie vertoonden 4,0%, 5,6% en 2,0% van de patiënten met respectievelijk sarilumab 200 mg + DMARD's, sarilumab 150 mg + DMARD's en placebo + DMARD's een positieve respons in de antigeneesmiddel-antilichaam (*Anti-Drug Antibody* - ADA) assay. Positieve respons in de neutraliserende antilichaam (*Neutralizing Antibody* - NAb) assay werd gevonden bij 1,0%, 1,6% en 0,2% van de patiënten met respectievelijk sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg en placebo.

Bij de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen de waarnemingen overeen met de populatie met sarilumab + DMARD's.

Het aanmaken van het ADA (*antidrug antibodies*) kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van sarilumab. Er werd geen samenhang waargenomen tussen de ontwikkeling van ADA en het verlies van werkzaamheid of bijwerkingen.

Polymyalgia rheumatica
De veiligheid van sarilumab werd onderzocht in één fase 3-studie (SAPHYR) bij 117 PMR-patiënten van wie 59 subcutaan sarilumab 200 mg kregen (zie rubriek 5.1). De totale duur van de patiëntjaren in de sarilumab PMR-populatie was 47,37 patiëntjaren tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. Veiligheidsgegevens zijn tot maximaal 1 jaar beschikbaar.

Infecties
In de SAPHYR-studie was het aandeel patiënten met infecties lager in de groep die sarilumab 200 mg kreeg met 14 weken durende prednisonafbouw (37,3%) in vergelijking met de groep die placebo kreeg met 52 weken durende prednisonafbouw (50,0%). Ernstige infecties werden gemeld bij 3 (5,1%) patiënten in de groep die sarilumab 200 mg kreeg met 14 weken durende prednisonafbouw (allemaal gevallen van bacteriële infecties) en 3 (5,2%) patiënten in de groep die placebo kreeg met 52 weken durende prednisonafbouw (allemaal gevallen van COVID-19-infectie).

Afwijkende laboratoriumwaarden

Aantal neutrofielen
In de SAPHYR-studie traden afnames van het aantal neutrofielen onder 1 x 10^9/l op bij 7 (12%) patiënten in de sarilumabgroep, waarvan 2 (3,4%) ernstig waren (afnames van het aantal neutrofielen onder 0,5 x 10^9/l).

Leverenzymwaarden
In de SAPHYR-studie had geen enkele met sarilumab behandelde patiënt een ALT of AST van meer dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN). In de placebogroep hadden 2 patiënten verhoogde ALAT-waarden van meer dan 3x ULN.

Immunogeniciteit
Zoals bij alle therapeutische proteïnen bestaat ook bij sarilumab een kans op immunogeniciteit.

In de PMR-populatie vertoonde 1 (1,8%) patiënt behandeld met sarilumab 200 mg een aanhoudende antigeneesmiddel-antilichaam (*Anti-Drug Antibody* - ADA)-respons en geen van de patiënten in de placebogroep vertoonde een ADA-respons. Positieve respons in de neutraliserende antilichaam assay werd gedetecteerd bij de PMR-patiënt met ADA-respons op sarilumab 200 mg. Vanwege het lage optreden van ADA is het effect van deze antilichamen op de veiligheid en/of werkzaamheid van sarilumab onbekend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de voorgevulde spuit/voorgevulde pen met sarilumab bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met Kevzara. In het geval van een overdosering moet de patiënt nauwgezet opgevolgd worden, symptomatisch behandeld worden en zo nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers.
ATC-code: L04AC14

Werkingsmechanisme

Sarilumab is een humaan monoklonaal antilichaam (subtype IgG1) dat specifiek bindt aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6-receptoren (IL-6Rα), en dat een remmende werking heeft op IL-6-gemedieerde signalering waarin het veelvoorkomende signaaltransducerende glycoproteïne 130 (gp130) evenals de SignaalTransduceerder en Activator van Transcriptie-3 (STAT-3) zijn betrokken.

In functionele analyses gebaseerd op menselijke cellen kon sarilumab de IL-6-signaaltransductieroutes, gemeten als STAT-3-remming, alleen blokkeren in aanwezigheid van IL-6.

IL-6 is een pleiotroop cytokine, dat verschillende cellulaire responsen stimuleert, zoals proliferatie, differentiatie, overleving en apoptose. Het kan hepatocyten activeren om acute-fase-eiwitten vrij te geven, waaronder C-reactieve proteïne (CRP) en serumamyloïd A. Verhoogde waarden van IL-6 worden gevonden in het synoviaal vocht van patiënten met reumatoïde artritis (RA) en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA) en spelen een belangrijke rol bij zowel de pathologische ontsteking als de gewrichtsvernietiging, wat de kenmerken zijn van RA en pJIA. IL-6 speelt een rol in meerdere fysiologische processen, zoals migratie en activatie van T-cellen, B-cellen, monocyten en osteoclasten, wat bij patiënten met RA en pJIA leidt tot systemische ontstekingen, synoviale ontstekingen en boterosie.

De werking van sarilumab bij het verminderen van ontstekingen is geassocieerd met veranderingen in laboratoriumwaarden, zoals een afname in ANC en toename van lipiden (zie rubriek 4.4).

Farmacodynamische effecten

Na subcutane (SC) toediening van één enkele dosis sarilumab 200 mg en 150 mg bij patiënten met RA werd een snelle afname in CRP waarden gezien. De waarden keerden 4 dagen na de start van de behandeling al terug naar een normaal niveau. Na toediening van één enkele dosis sarilumab bij patiënten met RA verminderde het ANC binnen 3 tot 4 dagen tot het laagst mogelijke punt en herstelde zich daarna naar de uitgangswaarde (zie rubriek 4.4). Behandeling met sarilumab resulteerde in een afname van fibrinogeen en serumamyloïd A, en een toename in hemoglobine en serumalbumine. De behandeling met sarilumab voor PMR-patiënten die 200 mg eenmaal om de 2 weken nemen, heeft in de loop van de tijd een vergelijkbaar effect in vergelijking met RA-patiënten op de PD-biomarkerprofielen (CRP en ANC).

Klinische werkzaamheid

Reumatoïde artritis (RA)
De werkzaamheid en veiligheid van sarilumab zijn vastgesteld in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken in meerdere centra (MOBILITY en TARGET waren placebogecontroleerde onderzoeken en MONARCH was een onderzoek met actieve comparator controle) bij patiënten ouder dan 18 jaar met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, gediagnosticeerd volgens de criteria van de Amerikaanse vereniging voor reumatologie (*American College of Rheumatology* - ACR). Bij de baseline hadden patiënten ten minste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten.

Placebogecontroleerde onderzoeken
MOBILITY evalueerde 1197 patiënten met RA die onvoldoende respons vertoonden op MTX. Patiënten ontvingen iedere 2 weken sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg of een placebo met gelijktijdig MTX. De primaire eindpunten waren het percentage patiënten dat een ACR20-respons behaalde in week 24, veranderingen ten opzichte van de baseline in de score op de invaliditeitsindex van de gezondheidsbeoordelingsvragenlijst (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index* - HAQ-DI) in week 16, en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale Sharp/van der Heijde-score (SHS) in week 52.

TARGET evalueerde 546 patiënten met RA die onvoldoende klinische respons vertoonden op of intolerant waren voor één of meer TNF-α-antagonisten. Patiënten ontvingen om de 2 weken sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg of een placebo met gelijktijdig conventionele DMARD's (cDMARD's). De primaire eindpunten waren het percentage patiënten dat een ACR20-respons behaalde in week 24 en de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in HAQ-DI-score in week 12.

Klinische respons
De percentages patiënten die met sarilumab + DMARD's werden behandeld en die ACR20-, ACR50- en ACR70-responses behaalden in MOBILITY en TARGET worden weergegeven in tabel 4. In beide onderzoeken hadden patiënten die om de twee weken werden behandeld met 200 mg of 150 mg sarilumab + DMARD's hogere ACR20-, ACR50- en ACR70-responspercentages dan patiënten met placebo in week 24. Deze responses bleven behouden gedurende 3 jaar behandeling in een openlabel-verlengingsonderzoek.

In MOBILITY behaalde een groter percentage patiënten behandeld met om de twee weken sarilumab 200 mg of 150 mg plus MTX remissie dan in de groep met placebo + MTX-groep, in week 52. Remissie was gedefinieerd als een DAS28-CRP-score (*disease activity score 28-C-reactive protein*) van < 2,6. In TARGET waren de resultaten in week 24 vergelijkbaar met de resultaten in week 52 in MOBILITY (zie tabel 4).

Tabel 4: Klinische respons in week 12, 24 en 52 in de placebogecontroleerde onderzoeken MOBILITY en TARGET

	Percentage patiënten					
	MOBILITY onvoldoende MTX-responders			TARGET onvoldoende TNF-remmerresponders		
	Placebo + MTX n = 398	Sarilumab 150 mg + MTX n = 400	Sariluma b 200 mg + MTX n = 399	Placebo + cDMARD's * n = 181	Sarilumab 150 mg + cDMARD's * n = 181	Sarilumab 200 mg + cDMARD's* n = 184
Week 12						
DAS28-CRP remissie (< 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%†††
Week 24						
DAS28-CRP remissie (< 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%†
Week 52						
DAS28-CRP remissie (< 2,6)	8,5%	31,0%†††	34,1%†††	N.V.T.§	N.V.T.§	N.V.T.§
ACR20	31,7%	53,5%†††	58,6%†††			
ACR50	18,1%	40,0%†††	42,9%†††			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Grote klinische respons¶	3,0%	12,8%†††	14,8%†††			

* cDMARD's in TARGET waren inclusief MTX, sulfasalazine, leflunomide en hydroxychloroquine

† p-waarde < 0,01 voor verschil t.o.v. placebo

††p-waarde < 0,001 voor verschil t.o.v. placebo

†††p-waarde < 0,0001 voor verschil t.o.v. placebo

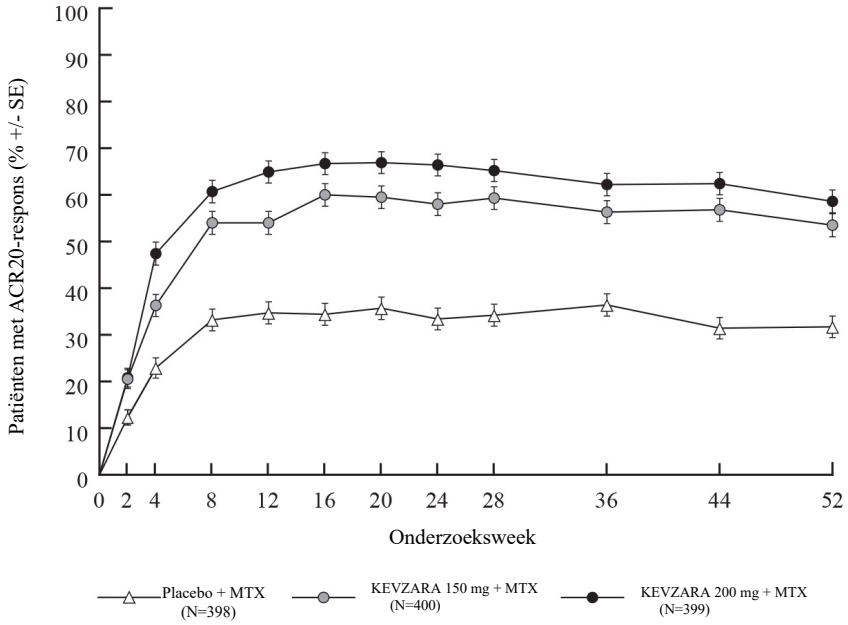
‡ Primair eindpunt

§ N.V.T.= niet van toepassing omdat TARGET een onderzoek van 24 weken was

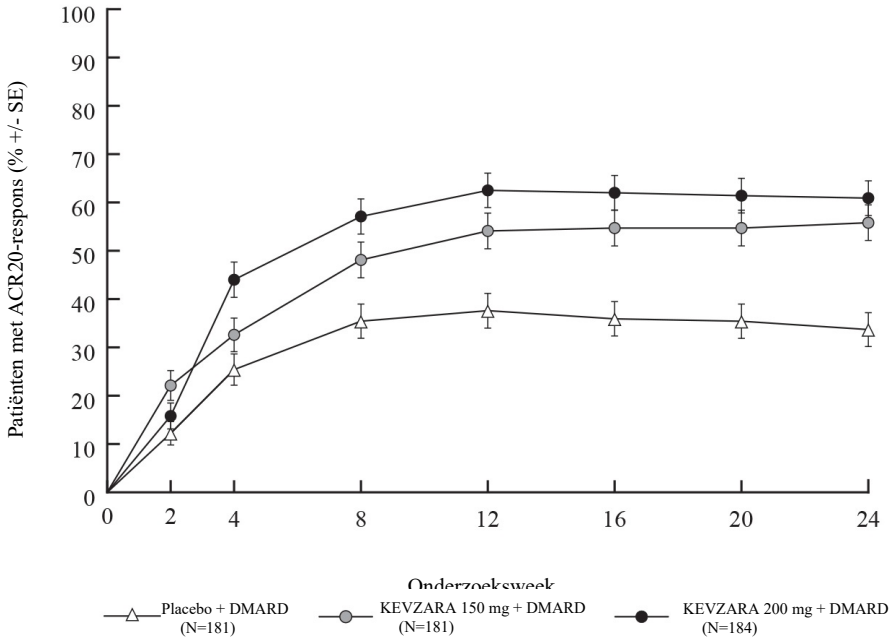
¶Grote klinische respons = ACR70 gedurende minstens 24 opeenvolgende weken gedurende de periode van 52 weken

In zowel MOBILITY als TARGET werden hogere ACR20-responspercentages gezien binnen de 2 weken in vergelijking met placebo en deze werden behouden gedurende het onderzoek (zie afbeelding 1 en 2).

Afbeelding 1: Percentage ACR20-respons per bezoek voor MOBILITY



Afbeelding 2: Percentage ACR20-respons per bezoek voor TARGET



De resultaten van de componenten van de ACR-responscriteria in week 24 voor MOBILITY en TARGET worden weergegeven in tabel 5. Resultaten in week 52 in MOBILITY waren vergelijkbaar met de resultaten in week 24 in TARGET.

Tabel 5: Gemiddelde vermindering ten opzichte van de baseline tot week 24 in componenten van de ACR-score

	MOBILITY			**TARGET**		
Component (bereik)	**Placebo + MTX (n = 398)**	**Sarilumab 150 mg q2w* + MTX (n = 400)**	**Sarilumab 200 mg q2w* + MTX (n = 399)**	**Placebo + cDMARD's (n = 181)**	**Sarilumab 150 mg q2w* + cDMARD's (n = 181)**	**Sarilumab 200 mg q2w* + cDMARD's (n = 184)**
Gevoelige gewrichten (0-68)	-14,38	-19,25†††	-19,00†††	-17,18	-17,30†	-20,58†††
Gezwollen gewrichten (0-66)	-8,70	-11,84†††	-12,43†††	-12,12	-13,04††	-14,03†††
Pijn VAS† (0-100 mm)	-19,43	-30,75†††	-34,35†††	-27,65	-36,28††	-39,60†††
Globale VAS arts ‡ (0-100 mm)	-32,04	-40,69†††	-42,65†††	-39,44	-45,09†††	-48,08†††
Globale VAS patiënt‡ (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†††

* q2w = iedere 2 weken
‡ Visueel analoge schaal
†p-waarde < 0,01 voor verschil t.o.v. placebo
††p-waarde < 0,001 voor verschil t.o.v. placebo
†††p-waarde < 0,0001 voor verschil t.o.v. placebo

Radiografische respons
In MOBILITY werd structurele schade aan gewrichten radiografisch vastgesteld en uitgedrukt als verandering in de Totale Sharp/van der Heijde (SHS)-score en haar componenten, de erosiescore en gewrichtsspleetvernauwingsscore in week 52. Radiografie van handen en voeten werd uitgevoerd bij de baseline, in week 24 en week 52 en deze kregen een onafhankelijke score door ten minste twee getrainde lezers die niet op de hoogte waren van de behandelingsgroep en het bezoeknummer.

De beide doses sarilumab + MTX waren superieur aan placebo + MTX wat betreft de verandering vanaf de baseline in SHS in week 24 en 52 (zie tabel 6). Er werd minder progressie van zowel erosie als gewrichtsspleetvernauwingsscores waargenomen in week 24 en 52 in de sarilumab-behandelingsgroep dan bij de placebogroep.

Behandeling met sarilumab + MTX werd geassocieerd met een significant mindere radiografische progressie van structurele schade dan bij de placebo. In week 52 had 55,6% van de patiënten met sarilumab 200 mg en 47,8% van de patiënten met sarilumab 150 mg geen progressie van structurele schade (zoals gedefinieerd als een verandering in de Totale Sharp-score van nul of minder) tegenover 38,7% van de patiënten met een placebo.

Behandeling met sarilumab 200 mg en 150 mg + MTX remde de progressie van structurele schade met respectievelijk 91% en 68%, t.o.v. placebo + MTX in week 52.

De werkzaamheid van sarilumab met gelijktijdige DMARD's op de remming van radiografische progressie die werd geëvalueerd als deel van de primaire eindpunten in week 52 in MOBILITY werd behouden tot drie jaar na het begin van de behandeling.

Tabel 6: Gemiddelde radiografische verandering ten opzichte van de baseline in week 24 en week 52 in MOBILITY

	MOBILITY onvoldoende MTX-responders		
	Placebo + MTX (n = 398)	**Sarilumab 150 mg q2w* + MTX (n = 400)**	**Sarilumab 200 mg q2w* + MTX (n = 399)**
Gemiddelde verandering in week 24			
Aangepaste Totale Sharp-score (SHS)	1,22	0,54†	0,13††
Erosiescore (0-280)	0,68	0,26†	0,02††
Gewrichtsspleetvernauwingsscore	0,54	0,28	0,12†
Gemiddelde verandering in week 52			
Aangepaste Totale Sharp-score (SHS)‡	2,78	0,90††	0,25††
Erosiescore (0-280)	1,46	0,42††	0,05††
Gewrichtsspleetvernauwingsscore	1,32	0,47†	0,20††

* q2w = om de twee weken
† p-waarde < 0,001
†† p-waarde < 0,0001
‡ Primair eindpunt

Fysieke functie respons
In MOBILITY en TARGET werden fysieke functie en handicap beoordeeld aan de hand van de invaliditeitsindex van de gezondheidsbeoordelingsvragenlijst (HAQ-DI). Patiënten die om de twee weken sarilumab 200 mg of 150 mg + DMARD's ontvingen, vertoonden een grotere verbetering ten opzichte van de baseline in fysiek functioneren dan zij die placebo ontvingen, in week 16 en week 12 in respectievelijk MOBILITY en TARGET.

MOBILITY vertoonde significante verbetering in fysiek functioneren, zoals gemeten aan de hand van de HAQ-DI-lijst in week 16 t.o.v. de placebo (-0,58, -0,54, en -0,30 voor respectievelijk sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX, en placebo + MTX om de twee weken). TARGET vertoonde significante verbetering in HAQ-DI-scores in week 12 in vergelijking met placebo (-0,49 - 0,50 en -0,29 voor respectievelijk sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX, en placebo + MTX om de twee weken).

In MOBILITY werd de verbetering in fysiek functioneren zoals gemeten aan de hand van de HAQ-DI-lijst behouden tot en met week 52 (-0,75 -0,71 en -0,46 voor respectievelijk sarilumab 200 mg + MTX-, sarilumab 150 mg + MTX- en placebo + MTX-behandelingsgroepen).

Patiënten die behandeld werden met sarilumab + MTX (47,6% in de behandelingsgroep met 200 mg en 47,0% in de behandelingsgroep met150 mg) behaalden een klinisch relevante verbetering in HAQ-DI-score (verandering ten opzichte van de baseline van ≥0,3 eenheden) in week 52 t.o.v. 26,1% in de behandelingsgroep met placebo + MTX.

Door de patiënt gerapporteerde resultaten
De algehele gezondheidstoestand werd beoordeeld door middel van het verkort beoordelingsformulier met 36 items (*Short Form health survey*, SF-36) van de gezondheidstoestandvragenlijst. In MOBILITY en TARGET vertoonden patiënten die om twee weken sarilumab 200 mg + DMARD's of sarilumab 150 mg + DMARD's kregen een grotere verbetering ten opzichte van de baseline dan de patiënten die placebo + DMARD's kregen in de samenvatting fysieke componenten (*Physical Components Summary* - PCS) en geen verslechtering van de samenvatting mentale componenten (*Mental Components Summary* - MCS) in week 24. Patiënten die sarilumab 200 mg + DMARD's ontvingen, meldden een grotere verbetering in vergelijking met placebo in de domeinen fysiek functioneren, rolbeperkingen door fysieke problemen, pijn, algemeen ervaren gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren en mentale gezondheid.

Vermoeidheid werd beoordeeld aan de hand van de FACIT-Fatigue-schaal (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*). In MOBILITY en TARGET vertoonden patiënten die om de twee weken sarilumab 200 mg + DMARD's of sarilumab 150 mg + DMARD's ontvingen een grotere verbetering ten opzichte van de baseline dan met placebo + DMARD's.

Actieve comparator-gecontroleerd onderzoek
MONARCH was een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy onderzoek waarbij sarilumab 200 mg als monotherapie werd vergeleken met adalimumab 40 mg als monotherapie, om de twee weken subcutaan toegediend bij 369 patiënten met matige tot ernstige actieve RA, die niet geschikt werden geacht voor behandeling met MTX, inclusief zij die intolerant waren voor of onvoldoende respons hadden op MTX.

Sarilumab 200 mg was superieur aan adalimumab 40 mg in het verminderen van ziekteactiviteit en het verbeteren van fysiek functioneren, waarbij meer patiënten klinische remissie behaalden gedurende 24 weken (zie tabel 7).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor MONARCH

	Adalimumab 40 mg q2w* (n = 185)	**Sarilumab 200 mg q2w (n = 184)**
DAS28-ESR (primair eindpunt) p-waarde t.o.v. adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
DAS28-ESR remissie (< 2,6), n (%) p-waarde t.o.v. adalimumab	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
ACR20respons, n (%) p-waarde t.o.v. adalimumab	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
ACR50-respons, n (%) p-waarde t.o.v. adalimumab	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
ACR70-respons, n (%) p-waarde t.o.v. adalimumab	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI p-waarde t.o.v. adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61(0,045) 0,0037

*Inclusief patiënten die de frequentie van adalimumab 40 mg moesten verhogen naar iedere week als gevolg van onvoldoende respons

Polymyalgia rheumatica (PMR)
De werkzaamheid en veiligheid van sarilumab werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie (SAPHYR) bij patiënten van 50 jaar en ouder met PMR, gediagnosticeerd volgens de classificatiecriteria van het American College of

Rheumatology/European Union League against Rheumatism (ACR/EULAR). Patiënten hadden ten minste één episode van onmiskenbare PMR-opflakkering bij het afbouwen van corticosteroïden.

In de SAPHYR-studie werden patiënten met actieve PMR gerandomiseerd om sarilumab 200 mg om de twee weken te krijgen met een vooraf gedefinieerde prednisonafbouw van 14 weken (n=60) of placebo om de twee weken met een vooraf gedefinieerde prednisonafbouw van 52 weken (n=58). Eén patiënt werd gerandomiseerd maar niet behandeld in de sarilumab 200 mg-groep. Het aantal patiënten dat de studiebehandelingsperiode voltooide, was respectievelijk 42 (70%) en 36 (62,1%) in de sarilumabgroep en de placebogroep. Patiënten die een opflakkering van de ziekte ervaren of zich niet kunnen houden aan het toegewezen afbouwschema voor prednison, kunnen corticosteroïden krijgen als noodbehandeling.

Het ontwerp van de prednisonafbouw in de behandelingsgroepen verschilde. De totale werkelijke cumulatieve dosis prednison-equivalente corticosteroïden in de sarilumabgroep (mediaan 777 mg) was lager in vergelijking met placebo (mediaan 2044 mg).

Het primaire eindpunt was het aandeel patiënten met aanhoudende remissie in week 52. Aanhoudende remissie werd gedefinieerd als het bereiken van ziekteremissie niet later dan week 12, afwezigheid van opflakkering van de ziekte van week 12 tot en met week 52, aanhoudende vermindering van CRP (tot <10 mg/l) van week 12 tot en met week 52 en succesvolle naleving van afbouw van prednison van week 12 tot en met week 52. Andere eindpunten waren de totale cumulatieve dosis corticosteroïden gedurende 52 weken, de tijd tot de eerste PMR-opflakkering en door de patiënt gemelde resultaten.

Klinische respons
Een groter percentage patiënten in de sarilumab-groep bereikte aanhoudende remissie in week 52 in vergelijking met de placebogroep (p=0,0193). Na 52 weken bereikte een hoger percentage patiënten in de sarilumab-groep elk onderdeel van het eindpunt voor aanhoudende remissie in vergelijking met placebo. De cumulatieve dosis corticosteroïden tijdens de 52 weken durende behandelingsperiode was lager in de sarilumab-groep in vergelijking met placebo (zie tabel 8).

Tabel 8: Klinische respons bij volwassenen met actieve PMR (SAPHYR-studie)

			Placebo (N=58)	Sarilumab (N=60)	p-waarde vs. placebo
Aanhoudende remissie in week 52					
	Aantal patiënten met aanhoudende remissie	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)	
	Proportieverschil (95%-BI) vs. placebo			18,0 (4,15, 31,82)	0,0193
Onderdelen van aanhoudende remissie in week 52					
	Afwezigheid van tekenen en symptomen en CRP < 10 mg/l (remissie van de ziekte*) niet later dan week 12	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)	NC†
	Afwezigheid van opflakkering van de ziekte‡ van week 12 tot en met week 52	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)	NC
	Aanhoudende afname van CRP (<10 mg/l) van week 12 tot en met week 52	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)	NC
	Succesvolle naleving van afbouw van prednison van week 12 tot en met week 52	n (%)	14(24,1)	30 (50,0)	NC

*Ziekteremissie wordt gedefinieerd als het verdwijnen van tekenen en symptomen van PMR en normalisatie van CRP (<10 mg/l).
†NC: niet berekend

‡Opflakkering wordt gedefinieerd als recidief van tekenen en symptomen die toe te schrijven zijn aan actieve PMR waarvoor een verhoging van de dosis corticosteroïden nodig is, of verhoging van ESR die toe te schrijven is aan actieve PMR plus een verhoging van de dosis corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kevzara (sarilumab) in alle subgroepen van pediatrische patiënten met polymyalgia rheumatica (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kevzara (sarilumab) in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische idiopathische artritis (waaronder reumatoïde artritis, spondylartritis, psoriatische artritis en juveniele idiopathische artritis) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Reumatoïde artritis

De farmacokinetiek van sarilumab werd gekenmerkt bij 2186 volwassen patiënten met RA die werden behandeld met sarilumab, inclusief 751 patiënten behandeld met 150 mg en 891 patiënten behandeld met 200 mg, subcutane doses om de twee weken tot 52 weken.

Absorptie
Op basis van farmacokinetische populatie-analyse is de absolute biologische beschikbaarheid van sarilumab na subcutane injectie geschat op 80%. De mediane t_{max} na een enkele subcutane dosis werd waargenomen in 2 tot 4 dagen. Na meervoudige dosering van 150 tot 200 mg elke 2 weken, werd steady state bereikt binnen 12 tot 16 weken met een 2- tot 3-voudige accumulatie in vergelijking met blootstelling aan één enkele dosis.

Voor het behandelingsschema met om de twee weken 150 mg was de geschatte gemiddelde (± standaarddeviatie, SD) oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC), C_{min} en C_{max} van sarilumab bij steady state respectievelijk 210 ± 115 mg.dag/l, 6,95 ± 7,60 mg/l en 20,4 ± 8,27 mg/l.

Voor het behandelingsschema met om de twee weken 200 mg was de geschatte gemiddelde (± SD) AUC, C_{min} en C_{max} van sarilumab bij steady state respectievelijk 396 ± 194 mg.dag/l, 16,7 ± 13,5 mg/l en 35,4 ± 13,9 mg/l.
In een usabilily-onderzoek was blootstelling aan sarilumab na 200 mg Q2W licht hoger (C_{max} + 24-34%, $AUC_{(0-2w)}$ + 7-21%) na gebruik van een voorgevulde pen vergeleken met de voorgevulde spuit.

Distributie
Bij patiënten met RA was het schijnbaar verdelingsvolume bij stabiele toestand 8,3 l.

Biotransformatie
Het metabolisch pad van sarilumab is nog niet gekenmerkt. Aangezien sarilumab een monoklonaal antilichaam is wordt verwacht dat het wordt afgebroken in kleine peptiden en aminozuren via een katabolisch proces op dezelfde wijze als endogeen IgG.

Eliminatie
De eliminatie van sarilumab vindt plaats via parallelle lineaire en non-lineaire paden. Bij hogere concentraties gebeurt de eliminatie hoofdzakelijk via lineaire, niet-oplosbare proteolytische paden, terwijl lagere concentraties hoofdzakelijk non-lineaire, verzadigbare doelwit-gemedieerde eliminatie laten zien. Deze parallelle eliminatiepaden resulteren in een initiële halfwaardetijd van 8 tot 10 dagen, en een effectieve halfwaardetijd van 21 dagen bij steady state wordt geschat.

Na de laatste steady state-dosering van 150 mg en 200 mg sarilumab is de gemiddelde tijd tot niet langer te detecteren concentraties respectievelijk 30 en 49 dagen.
Monoklonale antilichamen worden niet geëlimineerd via de nieren of lever.

Lineariteit/non-lineariteit
Bij patiënten met RA werd een verhoging in farmacokinetische blootstelling gemeten die proportioneel hoger lag dan de dosering. Bij steady state werd blootstelling gedurende het doseringsinterval gemeten aan de hand van de AUC, ongeveer 2-voudig verhoogd met een 1,33-voudige verhoging in dosering van 150 naar 200 mg om de twee weken.

Interacties met CYP450-substraten
Simvastatine is een CYP3A4- en OATP1B1-substraat. Eén week na een eenmalige subcutane toediening van 200 mg sarilumab bij 17 patiënten met RA daalde de blootstelling aan simvastatine en simvastatinezuur met respectievelijk 45% en 36% (zie rubriek 4.5).

Polymyalgia rheumatica

De farmacokinetische kenmerken van subcutane sarilumab bij PMR-patiënten werden bepaald met behulp van een populatiefarmacokinetische analyse, waaronder beperkte C_{dal}-observaties verzameld bij 58 PMR-patiënten die werden behandeld met herhaalde subcutane toediening van sarilumab 200 mg om de twee weken. Voor dit doseringsschema waren de geschatte gemiddelde (± SD) steady-state AUC, C_{min} en C_{max} van sarilumab 551 ± 321 mg.dag/l, 27,0 ± 21,5 mg/l en 46,5 ± 23,0 mg/l, respectievelijk. Farmacokinetische gegevensanalyses suggereren dat de mediane tijd tot steady-state bij PMR-patiënten ongeveer 24 weken is. Er was accumulatie van sarilumab na subcutane toediening, met een accumulatieverhouding van 5-6-voudig op basis van de gemiddelde dalconcentraties.

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht, etniciteit en lichaamsgewicht
Farmacokinetische populatie-analyses bij volwassen patiënten met RA (variërend in leeftijd van 18 tot 88 jaar waarvan 14% ouder dan 65) toonden aan dat leeftijd, geslacht en ras geen betekenisvolle invloed uitoefenen op de farmacokinetiek van sarilumab.

Lichaamsgewicht is van invloed op de farmacokinetiek van sarilumab bij volwassen patiënten. Bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht (> 100 kg) waren zowel doseringen van 150 mg als 200 mg werkzaam. Patiënten met een gewicht > 100 kg hadden wel een groter therapeutisch voordeel met de dosis van 200 mg.

Nierfunctiestoornis
Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sarilumab. Een lichte tot matige nierfunctiestoornis had geen invloed op de farmacokinetiek van sarilumab. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis werden niet bestudeerd.

Leverfunctiestoornis
Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van sarilumab (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, evaluatie van het carcinogeen risico, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van sarilumab op de lange termijn vast te stellen. De bewijslast voor IL-6Rα-remming biedt voornamelijk indicatie voor anti-tumoreffecten gemedieerd door meerdere mechanismen, hoofdzakelijk met betrokkenheid van STAT-

3-remming. *In-vitro-* en *in -vivo*-onderzoeken met sarilumab die gebruik maakten van menselijke tumorcellen, lieten remming van STAT-3-activatie zien en remming van tumorgroei in menselijke tumoren getransplanteerd in dierlijke modellen.

Vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke muizen met behulp van een murien surrogaat antilichaam tegen IL-6Rα bij muizen toonde geen stoornis in de vruchtbaarheid aan.

In een versterkt pre-/postnataal onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit werd sarilumab eenmaal wekelijks intraveneus toegediend bij zwangere cynomolgus-apen, vanaf vroege dracht tot natuurlijke geboorte (ongeveer 21 weken). Blootstelling van de moederaap aan ongeveer 83 maal de menselijke blootstelling gebaseerd op AUC na subcutane doses van 200 mg om de 2 weken resulteerde niet in effecten op moeder, embryo of foetus. Sarilumab toonde geen effect op behoud van zwangerschap, noch op de neonaten, die tot 1 maand na de geboorte beoordeeld werden op lichaamsgewicht, functionele of morfologische ontwikkeling inclusief skeletevaluaties, op immunofenotypering van perifere bloedlymfocyten en op microscopische evaluaties. Sarilumab werd tot 1 maand waargenomen in het serum van neonaten. De uitscheiding van sarilumab in de melk van cynomolgus-apen werd niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Arginine
Polysorbaat 20 (E432)
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit, Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen, Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit en Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

3 jaar

Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De voorgevulde pen en voorgevulde spuiten bevatten 1,14 ml oplossing in een spuit (type 1-glas) voorzien van een roestvrijstalen naald en een elastomeer zuiger.

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik heeft een naalddopje van styreen butadieen elastomeer en is voorzien van een witte, polystyrene zuiger en een lichtoranje vingergreep van polypropyleen.

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
De voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik heeft een naalddopje van styreen butadieen elastomeer en is voorzien van een witte, polystyrene zuiger en een donkeroranje vingergreep van polypropyleen.

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
De componenten voor de spuit zitten voorgemonteerd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik met een gele beschermhuls voor de naald en een lichtoranje dop.

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
De componenten voor de spuit zitten voorgemonteerd in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik met een gele beschermhuls voor de naald en een donkeroranje dop.

Verpakkingsgrootten:
- 1 voorgevulde spuit
- 2 voorgevulde spuiten
- Multiverpakking met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten
- 1 voorgevulde pen
- 2 voorgevulde pennen
- Multiverpakking met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet vóór gebruik worden geïnspecteerd. De oplossing niet gebruiken als deze niet helder is, is verkleurd, deeltjes bevat of als enig onderdeel van de spuit of pen beschadigd lijkt.

Nadat de voorgevulde spuit/voorgevulde pen uit de koelkast is gehaald, deze eerst op kamertemperatuur (< 25°C) laten komen door, naar gelang wat van toepassing is, 30 minuten te wachten voor de voorgevulde spuit of 60 minuten voor de voorgevulde pen, voordat Kevzara wordt toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Na gebruik dienen de voorgevulde spuit/voorgevulde pen in een naaldencontainer geplaatst te worden en deze dan weg te gooien overeenkomstig de lokale voorschriften. De container niet hergebruiken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2017
Datum laatste verlenging van de vergunning: 25 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

Sarilumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat via recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van Chinese hamsters wordt geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere, kleurloze tot lichtgele steriele oplossing met een pH van ongeveer 6,0.

Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie

306-371 mmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kevzara is geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA; reumafactor-positieve of -negatieve polyartritis en uitgebreide oligoarticulaire pJIA) bij patiënten van 2 jaar en ouder die onvoldoende hebben gereageerd op eerdere behandeling met conventionele synthetische DMARD's (csDMARD's). Kevzara kan worden toegediend als monotherapie of in combinatie met MTX.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden opgestart en plaats te vinden onder toezicht van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de diagnose en behandeling van de aandoening waarvoor dit geneesmiddel bedoeld is (zie rubriek 4.1). Patiënten moeten de patiëntenkaart ontvangen.

Dosering

pJIA

De aanbevolen dosering bij patiënten ouder dan 2 jaar is 4 mg/kg subcutaan om de 2 weken bij patiënten die 10 tot minder dan 30 kg wegen of 3 mg/kg subcutaan om de 2 weken bij patiënten die 30 kg of meer wegen.

Sarilumab kan alleen of in combinatie met MTX worden gebruikt.

Sarilumab moet worden toegediend via subcutane injectie en de dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht (kg) van de patiënt bij elke toediening. Een verandering in de dosis mag

alleen gebaseerd zijn op een consistente verandering in het lichaamsgewicht van de patiënt in de loop van de tijd (zie tabel 1).

Patiënten moeten een minimaal lichaamsgewicht van 10 kg hebben wanneer ze sarilumab krijgen.

Patiënten die overstappen van 4 mg/kg naar 3 mg/kg om de 2 weken
Voor patiënten die in eerste instantie de dosis van 4 mg/kg krijgen en tussen 27,5 en <39,5 kg wegen, moet het injectievolume van 0,65 ml worden gehandhaafd totdat de patiënt 39,5 kg bereikt. Bij 39,5 kg moet de patiënt overgaan op de dosis van 3 mg/kg (zie tabel 1).

De dosis is gemaximeerd op 200 mg om de 2 weken voor patiënten met een gewicht van 63 kg of meer.

Tabel 1: Subcutane doses sarilumab gebaseerd op lichaamsgewichtbereik

Lichaamsgewicht (kg)	**Volume per injectie (ml)**
Patiënten met een gewicht van 10 tot minder dan 30 kg (4 mg/kg q2w)	
≥10 en <12,5	0,25
≥12,5 en <14,5	0,30
≥14,5 en <16,5	0,35
≥16,5 en <19	0,40
≥19 en <21	0,45
≥21 en <23,5	0,50
≥23,5 en <25,5	0,55
≥25,5 en <27,5	0,60
≥27,5 en <30	0,65
Patiënten met een gewicht van 30 kg of meer (3 mg/kg q2w)	
≥30 en <31	0,50
≥31 en <34	0,55
≥34 en <37	0,60
≥37 en <39,5	0,65
≥39,5 en <42,5	0,70
≥42,5 en <45	0,75
≥45 en <48,5	0,80
≥48,5 en <51,5	0,85
≥51,5 en <54,5	0,90
≥54,5 en <57	0,95
≥57 en <63	1,00
≥63	1,1

Tabel 2: Aanbeveling in geval van neutropenie, trombocytopenie of verhoogde leverenzymen voor pJIA (zie rubriek 4.4 en 4.8):

Laag absoluut aantal neutrofielen	
Labwaarde (cellen x 10^9/l)	**Aanbeveling**
ANC groter dan 1	Huidige dosis sarilumab moet worden gehandhaafd.
• ANC ≥ 0,5 - <1 met of zonder infectie • ANC < 0,5 zonder infectie	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken totdat de klinische toestand is beoordeeld.
ANC < 0,5 geassocieerd met infectie	De behandeling met sarilumab moet worden stopgezet.

Laag aantal bloedplaatjes	
Labwaarde (cellen x 10^3/µl)	**Aanbeveling**
50 tot 100	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken tot >100 x 10^3/µl en tot de klinische toestand is beoordeeld.
Minder dan 50	De behandeling met sarilumab moet worden stopgezet.
Afwijkingen in leverenzymen	
Laboratoriumwaarde	**Aanbeveling**
ALT > 1 tot 3 x bovengrens van de normaalwaarde (*Upper Limit of Normal*; ULN)	Klinisch geschikte dosisaanpassing van gelijktijdig gebruikt MTX en/of andere geneesmiddelen die moeten worden overwogen.
ALAT > 3 tot 5 x ULN	De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken tot < 3 x ULN en tot de klinische toestand is beoordeeld.
ALAT > 5 x ULN	De behandeling met sarilumab moet worden stopgezet.

Dosisverlaging van sarilumab is niet onderzocht in de pJIA-populatie. De beslissing om sarilumab te hervatten of stop te zetten moet gebaseerd zijn op de medische beoordeling van de individuele patiënt. Indien van toepassing moet de dosis van gelijktijdige MTX en/of andere behandeling worden aangepast of stopgezet.

Vergeten dosis

Indien de patiënt een dosis sarilumab heeft vergeten en er zijn niet meer dan 3 dagen verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden toegediend. De daaropvolgende dosis moet volgens het normale schema worden toegediend. Als er 4 dagen of langer zijn verstreken sinds de vergeten dosis, dan moet de volgende dosis volgens het normale schema worden toegediend; de dosis mag niet worden verdubbeld.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. Sarilumab is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
De veiligheid en werkzaamheid van sarilumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waaronder patiënten met positieve serologie-uitslag voor hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van sarilumab bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

De injectieplaats (buik, dij en bovenarm) moet bij iedere injectie worden afgewisseld. Sarilumab mag niet worden geïnjecteerd in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.

Injectieflacon
De injectieflacon is alleen bedoeld voor toediening door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De injectieflacon van 175 mg/ml is een gebruiksklare oplossing voor injectie die

niet verdund hoeft te worden. Optrekken van de dosis uit de injectieflacon met behulp van een steriele naald en spuit. De naald of spuit mag niet opnieuw worden gebruikt.

De inhoud van de injectieflacon met sarilumab mag niet worden gemengd met, of overgebracht naar, de inhoud van een andere injectieflacon met sarilumab. De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Het ongebruikte gedeelte moet worden weggegooid (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Actieve, ernstige infecties (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Ernstige infecties

Patiënten moeten nauwkeurig worden opgevolgd op het ontwikkelen van klachten en symptomen van een infectie gedurende de behandeling met sarilumab (zie rubriek 4.2 en 4.8). Aangezien een infectie bij de oudere populatie in het algemeen vaker voorkomt, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van oudere patiënten.

Sarilumab mag niet worden toegediend bij patiënten met een actieve infectie, waaronder lokale infecties. De risico's en voordelen van behandeling dienen in overweging genomen te worden voordat met Kevzara gestart wordt bij patiënten:
- met een chronische of herhaaldelijke infectie;
- met een voorgeschiedenis van ernstige of opportunistische infecties;
- met een hiv-infectie;
- met onderliggende aandoeningen waardoor zij vatbaarder zijn voor infecties;
- die zijn blootgesteld aan tuberculose; of
- die leven in of reizen naar gebieden met endemische tuberculose of endemische mycose.

De behandeling met sarilumab moet worden onderbroken als een patiënt een ernstige infectie of een opportunistische infectie ontwikkelt. Zodra de infectie onder controle is, kan de behandeling met sarilumab opnieuw worden gestart naar het oordeel van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Een patiënt die tijdens de behandeling een infectie ontwikkelt, dient ook onmiddellijke en volledige diagnostische onderzoeken te ondergaan passend bij een immuungecompromitteerde patiënt. Een toepasselijke antimicrobiële behandeling moet worden gestart en de patiënt moet nauwlettend worden opgevolgd.

Ernstige en soms fatale infecties als gevolg van bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen, waaronder sarilumab voor RA. De meest frequent waargenomen ernstige infecties bij behandeling met sarilumab bij RA-patiënten waren pneumonie en cellulitis (zie rubriek 4.8). Opportunistische infecties die bij behandeling met sarilumab werden gemeld, waren onder meer tuberculose, candidiasis en pneumocystose. In geïsoleerde gevallen werden eerder gedisseminеerde dan gelokaliseerde infecties waargenomen bij patiënten die vaak gelijktijdig immunosuppressiva zoals MTX of corticosteroïden gebruikten, wat hen, naast RA, vatbaar kan maken voor infecties.

Tuberculose
Patiënten moeten worden beoordeeld op risicofactoren voor tuberculose en worden onderzocht op een latente infectie voorafgaand aan het starten van behandeling met sarilumab. Patiënten met latente of

actieve tuberculose moeten worden behandeld met standaard antimycotica voordat de behandeling gestart wordt. Anti-tuberculosebehandeling dient overwogen te worden voorafgaand aan behandeling van patiënten met een medische voorgeschiedenis van latente of actieve tuberculose bij wie een afdoende behandeling niet kan worden bevestigd, en van patiënten die negatief testen op latente tuberculose maar die wel risicofactoren hebben betreffende een tuberculose-infectie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden herinnerd aan het risico op vals-negatieve resultaten van tuberculine-huidtests en interferon-gamma-TB-bloedtests, vooral bij patiënten die ernstig ziek of immuungecompromitteerd zijn. Bij het overwegen van een antituberculosebehandeling wordt raadpleging van een arts met TBC-expertise aanbevolen.

Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd op het ontwikkelen van klachten en symptomen van tuberculose, ook patiënten die negatief hebben getest op latente tuberculose voorafgaand aan de behandeling.

Virale reactivatie
Virale reactivatie is gemeld bij immunosuppressieve biologische behandelingen. Gevallen van herpes zoster zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken met sarilumab (zie rubriek 4.8). Er zijn geen gevallen gemeld van reactivatie van hepatitis B tijdens de klinische onderzoeken. Patiënten die risico liepen op reactivatie waren echter uit het onderzoek uitgesloten.

Laboratoriumwaarden

Aantal neutrofielen
Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met een toename in de incidentie van een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC) (zie rubriek 4.8). Een verlaging van ANC werd niet geassocieerd met een toename in de incidentie van infecties, inclusief ernstige infecties.

- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag aantal neutrofielen, d.w.z. een ANC van minder dan 2 x 10^9/l. Bij patiënten die een ANC ontwikkelen van minder dan 0,5 x 10^9/l, wordt aanbevolen om de behandeling met sarilumab stop te zetten (zie rubriek 4.2).
- Het aantal neutrofielen moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op ANC-resultaten, zie rubriek 4.2.
- Uitgaande van de farmacodynamiek van de veranderingen in ANC dienen de resultaten die zijn verkregen aan het eind van het doseringsinterval te worden gebruikt als u een dosisaanpassing overweegt (zie rubriek 5.1).

Aantal bloedplaatjes
Behandeling met sarilumab werd in klinische onderzoeken geassocieerd met een afname van het aantal bloedplaatjes. De afname in bloedplaatjes werd niet geassocieerd met bloedingen (zie rubriek 4.8).

- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 150 x 10^3/µl. Bij patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes daalt naar minder dan 50 x 10^3/µl, moet de behandeling met sarilumab stopgezet worden.
- Het aantal bloedplaatjes moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op het aantal bloedplaatjes, zie rubriek 4.2.

Leverenzymwaarden
Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met een toename in de incidentie van verhoogde transaminasewaarden. Deze verhogingen waren van voorbijgaande aard en resulteerden niet in klinisch aangetoond leverletsel tijdens klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Toegenomen frequentie en omvang van deze verhogingen zijn waargenomen wanneer potentieel hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. MTX) werden gebruikt in combinatie met sarilumab.

Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met verhoging van transaminase, ALAT of ASAT tot meer dan 1,5 x ULN. Als patiënten een verhoogde ALAT-waarde

ontwikkelen die groter is dan 5 x ULN, moet de behandeling met sarilumab stopgezet worden (zie rubriek 4.2).

De ALAT- en ASAT-waarden moeten 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna om de 3 maanden worden gecontroleerd. In het geval van klinische indicatie kunt u andere leverfunctieonderzoeken overwegen, zoals bilirubine. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op verhoogde transaminasewaarden, zie rubriek 4.2.

Afwijkende lipidenwaarden
Lipidenwaarden kunnen afnemen bij patiënten met chronische ontsteking. Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met toenames in lipidenwaarden zoals LDL-cholesterol, HDL-cholesterol en/of triglyceriden (zie rubriek 4.8). De lipidenwaarden moeten ongeveer 4 tot 8 weken na de start van de behandeling met sarilumab worden gecontroleerd, daarna ongeveer om de 6 maanden.
De patiënten moeten volgens de klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie worden behandeld.

Gastro-intestinale perforatie en diverticulitis

Er zijn gevallen van gastro-intestinale perforatie en diverticulitis gemeld die geassocieerd waren met het gebruik van sarilumab. Gastro-intestinale perforatie is gemeld bij patiënten met en zonder diverticulitis. Patiënten die symptomen vertonen die mogelijk wijzen op diverticulitis, zoals buikpijn, gastro-intestinale bloeding en/of onverklaarbare verandering in de stoelgang met koorts, moeten onmiddellijk worden beoordeeld op vroege identificatie van diverticulitis die in verband kan worden gebracht met gastro-intestinale perforatie. Sarilumab dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van intestinale ulcera of diverticulitis (zie rubriek 4.8).

Maligniteiten

Een behandeling met immunosuppressiva kan leiden tot een verhoogd risico op maligniteiten. De impact van een behandeling met sarilumab op de ontwikkeling van maligniteiten is onbekend, maar er zijn gevallen gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheidsreacties

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld, die geassocieerd waren met het gebruik van sarilumab (zie rubriek 4.8). Uitslag op de injectieplaats, huiduitslag en urticaria waren de meest voorkomende overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer zij symptomen van een overgevoeligheidsreactie ervaren. De toediening van sarilumab moet onmiddellijk worden stopgezet bij het optreden van anafylaxie of een andere overgevoeligheidsreactie (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

Een behandeling met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met actieve leverziekte of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Vaccinaties

Gelijktijdig gebruik van levende vaccins en levende verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens de behandeling met sarilumab omdat de klinische veiligheid niet is vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar wat betreft de secundaire transmissie van infecties door mensen die levende vaccins toegediend kregen naar patiënten die sarilumab gebruiken Voor de start van de behandeling wordt aanbevolen dat alle patiënten geïmmuniseerd worden in lijn met de huidige richtlijnen inzake immunisatie. Het interval tussen levende vaccins en de start van de behandeling moet in overeenstemming zijn met de huidige richtlijnen voor vaccinaties met betrekking tot immunosuppressiva.

Cardiovasculair risico

Patiënten met RA lopen een verhoogd risico op cardiovasculaire ziektes en risicofactoren (bijv. hypertensie, hyperlipidemie) moeten behandeld worden als onderdeel van de standaardzorg.

Polysorbaat 20 (E432)

Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 20 per 1,14 ml oplossing voor injectie, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De blootstelling aan sarilumab werd niet beïnvloed wanneer het gelijktijdig werd toegediend met MTX, op basis van farmacokinetische populatieanalyses en studievergelijkingen. Het wordt niet verwacht dat de MTX-blootstelling wordt gewijzigd door de gelijktijdige toediening met sarilumab; er zijn echter geen klinische gegevens verzameld. Sarilumab is niet onderzocht in combinatie met janus-kinase (JAK)-remmers of biologische DMARD's zoals tumornecrosefactor (TNF)-antagonisten.

Verschillende *in-vitro*- en beperkte *in-vivo*-onderzoeken bij mensen hebben aangetoond dat cytokines en cytokine-remmers een invloed kunnen uitoefenen op de uiting en werking van specifieke cytochroom-P450 (CYP)-enzymen (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4). Daardoor kunnen deze de farmacokinetiek wijzigen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze enzymen zijn. Verhoogde interleukine-6 (IL-6)-waarden kunnen downregulatie van de CYP-activiteit veroorzaken, zoals bij patiënten met RA, en daarmee de geneesmiddelconcentraties verhogen in vergelijking met proefpersonen zonder RA. Het blokkeren van IL-6 signalering door IL-6Rα-antagonisten zoals sarilumab, kan mogelijk het remmende effect van IL-6 omkeren en de CYP-activiteit herstellen, wat leidt tot gewijzigde geneesmiddelconcentraties.

De remming van het IL-6 effect op CYP-enzymen door sarilumab kan klinisch belangrijk zijn voor CYP-substraten met een nauwe therapeutische breedte, waar de dosis individueel aangepast is. Wanneer u een behandeling met sarilumab start of stopt bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die CYP-substraten zijn, moet een therapeutische controle op het effect (bijv. warfarine) of de concentratie van het geneesmiddel (bijv. theofylline) uitgevoerd worden en zo nodig de individuele dosis van het geneesmiddel aangepast worden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een behandeling met sarilumab starten terwijl zij worden behandeld met CYP3A4-substraten (bijv. orale anticonceptiva of statines), omdat sarilumab het remmende effect van IL-6 kan omkeren en de CYP3A4-activiteit kan herstellen. Dit kan leiden tot een afname van de blootstelling en activiteit van CYP3A4-substraten (zie rubriek 5.2). De wisselwerking van sarilumab met substraten van andere CYP's (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) is niet onderzocht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sarilumab bij zwangere vrouwen.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Sarilumab mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met sarilumab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is onbekend of sarilumab in de moedermelk wordt uitgescheiden of dat het na inname systemisch wordt geabsorbeerd. De uitscheiding van sarilumab in melk is niet bij dieren onderzocht (zie rubriek 5.3).
Omdat IgG1 wordt uitgescheiden in de moedermelk**,** moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met sarilumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het effect van sarilumab op de menselijke vruchtbaarheid. Dieronderzoek toonde geen verminderde vruchtbaarheid bij de man of vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kevzara heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis (36,6%), neutropenie (31,2%), bovensteluchtweginfecties (14,0%), erytheem op de injectieplaats (9,7%), faryngitis (9,7%) en alanine-aminotransferase verhoogd (9,7%).

De vaakst voorkomende bijwerking die resulteerde in permanente stopzetting van de behandeling met sarilumab was neutropenie (5,4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen vermeld in de tabel zijn gemeld in gecontroleerde klinische studies. De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen bij pJIA-patiënten die ten minste één toediening van de aanbevolen dosis sarilumab hebben gekregen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovensteluchtweginfecties[*]
		Nasofaryngitis[‡]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie[†]
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Alanine-aminotransferase verhoogd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Reactie op de injectieplaats[††]

[*] Omvat bovensteluchtweginfecties en virale bovensteluchtweginfectie

‡ Omvat nasofaryngitis en faryngitis
† Omvat neutropenie en neutrofielentelling verlaagd
†† Inclusief erytheem op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, blauwe plekken op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, urticaria op de injectieplaats, warmte op de injectieplaats

Infecties
In de pJIA-studie was het aantal infecties 146,6 voorvallen per 100 patiëntjaren. De vaakst voorkomende infecties waren nasofaryngitis (36,6%) en bovensteluchtweginfecties (14,0%). De meeste gevallen van nasofaryngitis en bovensteluchtweginfecties waren licht.

Reacties op de injectieplaats
In de pJIA-studie traden reacties op de injectieplaats op bij 13 (14,0%) patiënten en de meest gemelde reactie op de injectieplaats was erytheem op de injectieplaats (9,7%). De meerderheid van deze voorvallen waren licht en geen van de reacties op de injectieplaats vereiste terugtrekking van de patiënt uit de behandeling of dosisonderbreking.

Afwijkende laboratoriumwaarden
Aantal neutrofielen
In de pJIA-studie deden zich afnames van het aantal neutrofielen onder 1 x 10^9/l voor bij 10/52 (19,2%) patiënten met een gewicht van ≥30 kg en 20/41 (48,8%) patiënten met een gewicht van 10 tot <30 kg. De frequentie van een verlaagd aantal neutrofielen was hoger tot week 12. Afname van ANC ging niet gepaard met het optreden van infecties, waaronder ernstige infecties.

Aantal monocyten
In de pJIA-studie trad een afname van het aantal monocyten op bij 4 (4,3%) patiënten en deze waren licht van ernst en niet-ernstig.

Leverenzymwaarden
In de pJIA-studie had één (1,1%) patiënt ALAT hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN). Negen (9,7%) patiënten hadden over het algemeen een ALAT-verhoging en de meerderheid was licht van ernst en alle waren niet-ernstig

Lipiden
In de pJIA-studie werden triglyceridewaarden van ≥150 mg/dl (1 x ULN) waargenomen bij één (1,1%) patiënt. Algeheel hadden 3 (3,2%) patiënten een verhoging van triglyceriden, en alle licht van ernst en niet-ernstig. Er werden geen significante veranderingen in gemiddelde LDL, HDL of totaal cholesterol waargenomen gedurende de gehele behandelingsperiode van 156 weken.

Immunogeniciteit
In de pJIA-populatie vertoonden 3 (4,3%) patiënten behandeld met de aanbevolen dosis een antigeneesmiddelantilichaam (ADA)-respons. Er werden neutraliserende antilichamen gedetecteerd bij één pJIA-patiënt met ADA-respons. Vanwege het lage optreden van antilichamen tegen het geneesmiddel is het effect van antilichamen op de veiligheid en/of werkzaamheid van sarilumab onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met Kevzara. In het geval van een overdosering moet de patiënt nauwgezet opgevolgd worden, symptomatisch behandeld worden en zo nodig moeten ondersteunende maatregelen genomen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC14

Werkingsmechanisme

Sarilumab is een humaan monoklonaal antilichaam (subtype IgG1) dat specifiek bindt aan zowel oplosbare als membraangebonden IL-6-receptoren (IL-6Rα), en dat een remmende werking heeft op IL-6-gemedieerde signalering waarin het veelvoorkomende signaaltransducerende glycoproteïne 130 (gp130) evenals de SignaalTransduceerder en Activator van Transcriptie-3 (STAT-3) zijn betrokken.

In functionele analyses gebaseerd op menselijke cellen kon sarilumab de IL-6-signaaltransductieroutes, gemeten als STAT-3-remming, alleen blokkeren in aanwezigheid van IL-6.

IL-6 is een pleiotroop cytokine, dat verschillende cellulaire responsen stimuleert, zoals proliferatie, differentiatie, overleving en apoptose. Het kan hepatocyten activeren om acute-fase-eiwitten vrij te geven, waaronder C-reactieve proteïne (CRP) en serumamyloïd A. Verhoogde waarden van IL-6 worden gevonden in het synoviaal vocht van patiënten met reumatoïde artritis (RA) en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA) en spelen een belangrijke rol bij zowel de pathologische ontsteking als de gewrichtsvernietiging, wat de kenmerken zijn van RA en pJIA. IL-6 speelt een rol in meerdere fysiologische processen zoals migratie en activatie van T-cellen, B-cellen, monocyten en osteoclasten, wat bij patiënten met RA en pJIA leidt tot systemische ontsteking, synoviale ontsteking en boterosie.

De werking van sarilumab bij het verminderen van ontstekingen is geassocieerd met veranderingen in laboratoriumwaarden, zoals een afname in ANC en toename van lipiden (zie rubriek 4.4).

Farmacodynamische effecten

Na subcutane (SC) toediening van één enkele dosis sarilumab 200 mg en 150 mg bij patiënten met RA werd een snelle afname in CRP waarden gezien. De waarden keerden 4 dagen na de start van de behandeling al terug naar een normaal niveau. Na toediening van één enkele dosis sarilumab bij patiënten met RA verminderde het ANC binnen 3 tot 4 dagen tot het laagst mogelijke punt en herstelde zich daarna naar de uitgangswaarde (zie rubriek 4.4). Behandeling met sarilumab resulteerde in een afname van fibrinogeen en serumamyloïd A, en een toename in hemoglobine en serumalbumine. Bij patiënten met pJIA werden na toediening van sarilumab dalingen in CRP, erytrocytensedimentatiesnelheid (ESR) en neutrofielentelling waargenomen.

Klinische werkzaamheid

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

Ondersteunende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens werden beoordeeld in een multicentrische, open-label, tweefasige studie bij patiënten van 2 tot en met 17 jaar oud met polyarticulaire-juveniele idiopathische artritis (pJIA) gediagnosticeerd volgens de classificatiecriteria van het American College of Rheumatology (ACR) die onvoldoende reageerden op de huidige behandeling. Deze studie was verdeeld in een dosisbereikbepalingsgedeelte en een bevestigend gedeelte. Drie doses werden onderzocht in de 12 weken durende kernbehandelingsfase van het dosisbereikbepalingsgedeelte. Na de dosisselectie werden patiënten ingeschreven om de aanbevolen dosis te ontvangen [3 mg/kg om de 2 weken (q2w) bij 42 patiënten met een gewicht ≥30 kg (groep A) en 4 mg/kg q2w bij 31 patiënten

met een gewicht ≥10 kg en <30 kg (groep B)]. In totaal werden 101 patiënten behandeld, onder wie 73 patiënten die het aanbevolen doseringsschema kregen vanaf baseline en 20 patiënten bij wie hun dosis werd omgeschakeld naar de aanbevolen dosis tijdens de studie.

De werkzaamheid van sarilumab bij pediatrische patiënten met pJIA is gebaseerd op farmacokinetische extrapolatie en de vastgestelde werkzaamheid van sarilumab bij RA-patiënten. De extrapolatie wordt verder ondersteund door de werkzaamheidsbeoordeling die werd uitgevoerd en gebaseerd op JIA ACR 70- en 90-responspercentage, verandering vanaf baseline voor de Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (JADAS) en het aandeel patiënten met klinische remissie. De werkzaamheid werd beoordeeld tot 48 weken bij de 73 patiënten die de aanbevolen dosis kregen vanaf baseline.

Van deze 73 patiënten waren de gemiddelde duur van de ziekte bij baseline en JADAS-27 respectievelijk 2,48 en 22,73 jaar. Bij baseline had 84,9% van de patiënten ten minste één csDMARD (voornamelijk MTX) gekregen, 13,7% kreeg systemische glucocorticoïden en 19,2% had eerdere behandeling met biologische DMARD's (voornamelijk TNFi). De behandelde patiënten hadden subtypes van JIA die bij aanvang van de ziekte reumafactor-positieve (17,8%), -negatieve polyarticulaire JIA (65,8%) of uitgebreide oligo-articulaire JIA (16,4%) omvatten.

Klinische respons
JIA ACR-responsen werden al in week 2 waargenomen. Het percentage patiënten met JIA ACR 70-respons was respectievelijk 76,7% en 87,7% in week 12 en week 48, en het JIA ACR 90-responspercentage was respectievelijk 42,5% en 69,9% in week 12 en week 48.

De verandering ten opzichte van de baseline in JADAS-27 CRP was -17,46 in week 12 en -20,75 in week 48 voor de patiënten die de aanbevolen dosis kregen. In week 48 was 51,6% van de patiënten die de aanbevolen dosis kregen in remissie (inactieve ziekte volgens de Wallace-criteria gedurende 6 opeenvolgende maanden).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kevzara (sarilumab) in een of meer subgroepen van pediatrische patiënten met chronische idiopathische artritis (waaronder reumatoïde artritis, spondylartritis, psoriatische artritis en juveniele idiopathische artritis) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pediatrische patiënten

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)
De farmacokinetiek van sarilumab bij pJIA-patiënten werd gekenmerkt door waargenomen en populatiefarmacokinetische analyse onder 101 pediatrische patiënten van 2 tot en met 17 jaar oud die werden behandeld met herhaalde subcutane doses sarilumab.

Voor 3 mg/kg sarilumab (patiënten met een lichaamsgewicht ≥30 kg) om de 2 weken waren de geschatte gemiddelde (±SD) steady-state AUC, C_{min} en C_{max} van sarilumab respectievelijk 294 ± 148 mg.dag/l, 9,84 ± 6,35 mg/l en 29,2 ± 15,0 mg/l, volgens farmacokinetische populatie-analyse.

Voor 4 mg/kg sarilumab (patiënten met een lichaamsgewicht van 10 tot <30 kg) om de 2 weken, waren de geschatte gemiddelde (± SD) steady-state AUC, C_{min} en C_{max} van sarilumab respectievelijk 375 ± 102 mg.dag/l, 14,5 ± 8,56 mg/l en 37,3 ± 8,10 mg/l, volgens farmacokinetische populatie-analyse.

In overeenstemming met volwassen RA-patiënten vindt eliminatie van sarilumab plaats via parallelle lineaire en niet-lineaire paden. Bij pJIA-patiënten leiden deze parallelle eliminatiepaden tot een initiële halfwaardetijd van 5 tot 7 dagen. De tijd tot steady state was ongeveer 10 weken langer in vergelijking met volwassen RA-patiënten. Na subcutane toediening in week 48 was de accumulatieratio ongeveer 5-voudig op basis van de waargenomen gemiddelde dalconcentraties (11,6 mg/l en 14,2 mg/l) in vergelijking met blootstelling aan een enkele dosis (2,24 mg/l en 3,10 mg/l) voor respectievelijk 3 en 4 mg/kg q2w. Steady state-concentraties lagen binnen het blootstellingsbereik bij volwassen RA-patiënten na 200 mg om de 2 weken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, evaluatie van het carcinogeen risico, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen dieronderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van sarilumab op de lange termijn vast te stellen. De bewijslast voor IL-6Rα-remming biedt voornamelijk indicatie voor anti-tumoreffecten gemedieerd door meerdere mechanismen, hoofdzakelijk met betrokkenheid van STAT-3-remming. *In vitro* en *in vivo*-onderzoeken met sarilumab die gebruik maakten van menselijke tumorcellen, lieten remming van STAT-3-activatie zien en remming van tumorgroei in menselijke tumoren getransplanteerd in dierlijke modellen.

Vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke muizen met behulp van een murien surrogaat antilichaam tegen IL-6Rα bij muizen toonde geen stoornis in de vruchtbaarheid aan.

In een versterkt pre-/postnataal onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit werd sarilumab eenmaal wekelijks intraveneus toegediend bij zwangere cynomolgus-apen, vanaf vroege dracht tot natuurlijke geboorte (ongeveer 21 weken). Blootstelling van de moederaap aan ongeveer 83 maal de menselijke blootstelling gebaseerd op AUC na subcutane doses van 200 mg om de 2 weken resulteerde niet in effecten op moeder, embryo of foetus. Sarilumab toonde geen effect op behoud van zwangerschap, noch op de neonaten, die tot 1 maand na de geboorte beoordeeld werden op lichaamsgewicht, functionele of morfologische ontwikkeling inclusief skeletevaluaties, op immunofenotypering van perifere bloedlymfocyten en op microscopische evaluaties. Sarilumab werd tot 1 maand waargenomen in het serum van neonaten. De uitscheiding van sarilumab in de melk van cynomolgus-apen werd niet onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Arginine
Polysorbaat 20 (E432)
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

<u>Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie</u>
3 jaar

Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie
De injectieflacon (type 1 glas) met 1,14 ml oplossing is afgesloten met ETFE-gecoate broombutylstoppers en voorzien van een aluminium verzegeling met een flip-off dop.

Verpakkingsgrootten:
- 2 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet vóór gebruik worden geïnspecteerd. De oplossing niet gebruiken als deze niet helder is, verkleurd is, deeltjes bevat of als enig onderdeel van de injectieflacon beschadigd lijkt.

Elke injectieflacon bevat een overvulling om te zorgen voor voldoende extraheerbaar volume.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Na gebruik dient de spuit voor de injectieflacon in een naaldencontainer geplaatst te worden en deze dan weg te gooien overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/013

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2017
Datum laatste verlenging van de vergunning: 25 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof
Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
12144
Verenigde Staten

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte
Sanofi Winthrop Industrie
Boulevard Industriel, Zone Industrielle,
Le Trait, 76580,
Frankrijk

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient in elke lidstaat voor lancering van het product, overeenstemming hebben bereikt met de Nationale Geneesmiddelenautoriteit over de inhoud en opmaak van een patiëntenkaart, inclusief communicatiekanalen, distributiemodaliteiten en andere zaken.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg waarvan verwacht wordt dat zij Kevzara zullen voorschrijven, toegang hebben tot de patiëntenkaart.

De patiëntenkaart zal de volgende hoofdzaken bevatten:
- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg die op enig moment patiënten behandelen, inclusief noodsituaties, dat de patiënt Kevzara gebruikt.
- Dat behandeling met Kevzara het risico verhoogt op ernstige infecties, neutropenie en intestinale perforaties.
- Voorlichting aan patiënten en/of hun ouders/verzorgers over de klachten en symptomen die mogelijk een aanwijzing kunnen zijn voor ernstige infecties of gastro-intestinale perforaties om onmiddellijk medische hulp in te schakelen.
- Contactgegevens voor de voorschrijver van Kevzara.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20 E 432, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Datum van verwijdering uit de koelkast: .../.../...
Eenmaal buiten de koelkast moet KEVZARA binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/009 1 voorgevulde spuit
EU/1/17/1196/001 2 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multiverpakking: 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/002 6 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING zonder blue box – 2 VOORGEVULDE SPUITEN (MULTIVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Datum van verwijdering uit de koelkast: .../.../...
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/002 6 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG

KEVZARA 150 mg injectie
sarilumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,14 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20 E432, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Datum van verwijdering uit de koelkast: …/.../…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/010 1 voorgevulde spuit
EU/1/17/1196/003 2 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multiverpakking: 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/004 6 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING zonder blue box – 2 VOORGEVULDE SPUITEN (MULTIVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde spuit bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum van verwijdering uit de koelkast: …/…/…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/004 6 voorgevulde spuiten (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG

KEVZARA 200 mg injectie
sarilumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,14 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20 E 432, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen
2 voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum van verwijdering uit de koelkast: …/…/…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/011 1 voorgevulde pen
EU/1/17/1196/005 2 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multiverpakking: 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/006 6 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING zonder blue box – 2 VOORGEVULDE PENNEN (MULTIVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 150 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (131,6 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde pennen. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum van verwijdering uit de koelkast: …/…/…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/006 6 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 150 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG

KEVZARA 150 mg injectie
sarilumab
subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,14 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20 E 432, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen
2 voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Datum van verwijdering uit de koelkast: …/…/…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/012 1 voorgevulde pen
EU/1/17/1196/007 2 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VOOR MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Multiverpakking: 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/008 6 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENVERPAKKING zonder blue box – 2 VOORGEVULDE PENNEN (MULTIVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde pennen. Onderdeel van een multiverpakking, kan niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Datum van verwijdering uit de koelkast: …/…/…
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/008 6 voorgevulde pennen (3 verpakkingen van 2)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kevzara 200 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG

KEVZARA 200 mg injectie
sarilumab
subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,14 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

KEVZARA 175 mg/ml oplossing voor injectie
sarilumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing (175 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: histidine, arginine, polysorbaat 20 E 432, sucrose, water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

200 mg/1,14 ml oplossing voor injectie
2 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Eenmaal buiten de koelkast moet Kevzara binnen 14 dagen worden toegediend en beneden 25°C worden bewaard.

Datum van verwijdering uit de koelkast: .../.../...

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1196/013

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG

KEVZARA 175 mg/ml injectie
sarilumab

2. WIJZE VAN TOEDIENING

SC

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg/1,14 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u ook een patiëntenkaart, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat die u moet weten voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Kevzara.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kevzara?
Kevzara bevat de werkzame stof sarilumab. Dit is een speciaal soort eiwit dat we een “monoklonaal antilichaam” noemen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Kevzara wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) wanneer vorige behandelingen niet goed genoeg werkten of werden getolereerd. Kevzara kan ofwel alleen of samen worden gebruikt met het geneesmiddel methotrexaat.

Het kan u helpen om:
- de schade aan uw gewrichten te vertragen
- uw vermogen te verbeteren om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Kevzara wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met polymyalgia rheumatica nadat corticosteroïden zijn gebruikt en niet goed werkten of als u een terugval doormaakt terwijl de dosis corticosteroïden wordt verlaagd (afbouw). Kevzara kan alleen worden gebruikt of samen met een geneesmiddel dat corticosteroïde wordt genoemd.

Hoe werkt Kevzara?
- Kevzara bindt zich aan een ander eiwit, genaamd interleukine-6-receptor (IL-6-receptor) en blokkeert de werking hiervan.
- IL-6 speelt een belangrijke rol in de symptomen van RA zoals pijn, gezwollen gewrichten, stijfheid in de ochtend en vermoeidheid.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve ernstige infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:
- u een infectie heeft of vaak infecties heeft. Kevzara kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden, aantasten. Dit betekent dat het ervoor zorgt dat u meer kans loopt op infecties of dat bestaande infecties erger worden.
- u tuberculose (TBC) heeft, symptomen van tuberculose (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of als u in contact bent geweest met iemand met tuberculose. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts onderzoeken of u tuberculose heeft.
- u virale hepatitis of een andere leverziekte heeft gehad. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts uw bloed onderzoeken om uw leverfunctie te bepalen.
- u diverticulitis (een aandoening van de dikke darm) heeft gehad of zweren in uw maag of darmen, of als u symptomen ontwikkelt zoals koorts en buikpijn die niet overgaan.
- u ooit kanker heeft gehad.
- u recent een vaccinatie heeft gehad of deze binnenkort gaat krijgen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Kevzara gebruikt.

Uw bloed zal onderzocht worden voordat u Kevzara gaat gebruiken. Deze onderzoeken zullen ook gedurende uw behandeling plaatsvinden. Hiermee wordt gecontroleerd of u een laag aantal bloedplaatjes, leverproblemen of veranderingen in uw cholesterolspiegel heeft.

Telkens wanneer u een nieuwe verpakking Kevzara krijgt, is het belangrijk dat u de naam van het geneesmiddel, de datum van toediening en het lotnummer (dat op de verpakking staat na “Lot”) noteert en deze informatie op een veilige plaats bewaart.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
De Kevzara voorgevulde spuit is niet onderzocht bij kinderen van 2 jaar en ouder met pJIA en is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen.
Kevzara wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar. Kevzara mag niet worden gegeven aan kinderen met pJIA die minder dan 10 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Kevzara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit omdat Kevzara invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen de werking van Kevzara beïnvloeden.

In het bijzonder Kevzara niet gebruiken en contact opnemen met uw arts of apotheker als u een van de volgende middelen gebruikt:
- een geneesmiddel uit de groep geneesmiddelen janus-kinaseremmers (JAK-remmers), (gebruikt voor ziekten zoals reumatoïde artritis en kanker)
- andere biologicals die worden gebruikt bij de behandeling van RA.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kevzara kan invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen. Dit betekent dat de dosering van andere geneesmiddelen mogelijk moet worden aangepast. Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Kevzara gebruikt:

- statines – gebruikt om uw cholesterol te verlagen
- orale anticonceptiemiddelen
- theofylline – gebruikt bij de behandeling van astma
- warfarine – gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Gebruik Kevzara niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aanbeveelt.
- De effecten van Kevzara op een ongeboren kind zijn onbekend.
- U en uw arts moeten samen beslissen of u Kevzara mag gebruiken terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Het gebruik van Kevzara heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. Echter, als u zich moe of onwel voelt na het gebruik van Kevzara, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen.

KEVZARA bevat polysorbaat 20
Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 20 per 1,14 ml oplossing voor injectie, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u een bekende allergie heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van RA of polymyalgia rheumatica. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassen patiënten
De aanbevolen dosering is één injectie van 200 mg om de twee weken.
- Uw arts kan op basis van de resultaten van uw bloedonderzoek de dosering van uw geneesmiddel aanpassen.

Kevzara wordt toegediend als injectie onder de huid (genaamd subcutane injectie).

De voorgevulde spuit leren gebruiken
- Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u laten zien hoe u Kevzara kunt injecteren. Aan de hand van deze instructies kan Kevzara door uzelf geïnjecteerd worden of na de juiste training toegediend worden door een verzorger.
- Volg nauwkeurig de “Instructies voor gebruik” die in de verpakking meegeleverd zijn.
- Gebruik de voorgevulde spuit altijd precies zoals beschreven staat in de “Instructies voor gebruik”.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Heeft u te veel van Kevzara gebruikt? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als er 3 dagen of minder verstreken zijn sinds de vergeten dosis:
- Injecteer uw vergeten dosis zodra u kunt.
- Injecteer daarna de volgende dosis volgens het normale schema.

Als er 4 dagen of meer verstreken zijn, injecteert u uw volgende dosis op het gewone tijdstip. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
Als u niet zeker bent wanneer u de nieuwe dosis moet injecteren, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om instructies.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop niet met het gebruik van Kevzara zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat u een **infectie** heeft (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). De symptomen zijn o.a. koorts, zweten of rillingen.

Andere bijwerkingen
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen bemerkt:

Volwassenen
Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):
- Lage aantallen witte bloedcellen, aangetoond door bloedonderzoeken

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
- infecties in uw sinussen (bijholten) of keel, een verstopte neus of een loopneus en zere keel (bovensteluchtweginfectie)
- urineweginfecties
- koortsblaasjes (orale herpes)
- laag aantal bloedplaatjes aangetoond door bloedonderzoeken
- hoog cholesterolgehalte, hoge triglyceridewaarden aangetoond door bloedonderzoeken
- afwijkende resultaten van leverfunctietests
- reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid en jeuk)
- ontsteking van weefsel in de onderhuid
- infectie van de longen

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
- diverticulitis (een darmaandoening veelal met buikpijn, misselijkheid en braken, koorts, en verstopping of, minder vaak, diarree)

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
- perforatie van de maag of darmen (er ontstaat een gat in de darmwand)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.
Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Eenmaal buiten de koelkast, Kevzara niet bewaren boven 25°C.
- Noteer de datum op de aangewezen plek op de buitenverpakking wanneer u de spuit uit de koelkast heeft gehaald.
- Nadat u de spuit uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
- Bewaar de spuit in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing in de spuit niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat, of als een onderdeel van de voorgevulde spuit er beschadigd uitziet.

Na gebruik de spuit in een naaldencontainer plaatsen. Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is sarilumab. Elke voorgevulde spuit bevat 150 mg or 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, histidine, polysorbaat 20 (E 432), sucrose en water voor injectie.

Hoe ziet Kevzara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Kevzara is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie die wordt geleverd in een voorgevulde spuit.

Elke voorgevulde spuit bevat 1,14 ml oplossing voor het toedienen van één enkele dosis. Kevzara is beschikbaar in verpakkingen met 1 of 2 voorgevulde spuiten en in multiverpakkingen bestaande uit 3 dozen met elk 2 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Kevzara is beschikbaar in een voorgevulde spuit van 150 mg of 200 mg.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant
Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 AEBE
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

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.

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

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

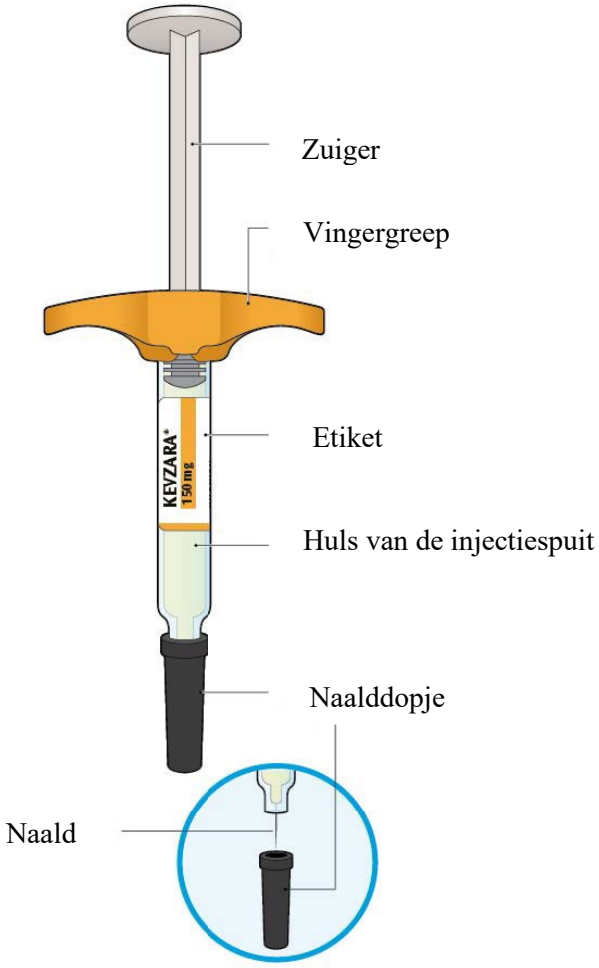
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

Instructies voor gebruik

Dit is een afbeelding van de onderdelen van de voorgevulde spuit met Kevzara.



Belangrijke informatie

Dit hulpmiddel is een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (in deze instructies “injectiespuit” genoemd). Het bevat 150 mg Kevzara voor injectie onder de huid (subcutane injectie) eenmaal om de twee weken.

Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de injectiespuit op de juiste manier gebruikt voor uw eerste injectie.

Belangrijk om te doen

- ✓ Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u een injectiespuit gebruikt.
- ✓ Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- ✓ Bewaar ongebruikte injectiespuiten in de oorspronkelijke verpakking en bewaar deze in de koelkast bij 2°C tot 8°C.
- ✓ Bewaar de verpakking in een geïsoleerde tas met een koelelement wanneer u onderweg bent.
- ✓ Laat de injectiespuit ten minste 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen.
- ✓ Nadat u de injectiespuit uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
- ✓ De injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Belangrijk om niet te doen

✗ Gebruik de injectiespuit niet als ze beschadigd is of het dopje van de naald ontbreekt of er niet goed op zit.
✗ Verwijder het naalddopje niet tot vlak voordat u klaar bent voor de injectie.
✗ Raak de naald niet aan.
✗ Probeer het naalddopje niet opnieuw op de injectiespuit te plaatsen.
✗ Gebruik de injectiespuit niet opnieuw.
✗ Bewaar de injectiespuit niet in de vriezer en verwarm ze niet.
✗ Eenmaal uit de koelkast gehaald, de injectiespuit niet bewaren boven 25°C.
✗ Stel de injectiespuit niet bloot aan direct zonlicht.
✗ Injecteer niet door uw kleding.

Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stap A: Voorbereiden van een injectie

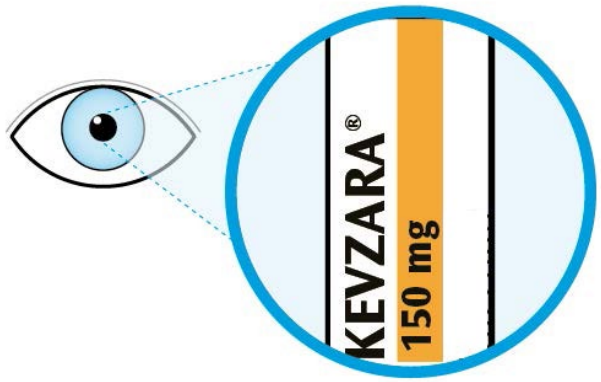
1. Zet al het materiaal dat u nodig heeft klaar op een gereinigd, vlak oppervlak.

- U heeft nodig: een alcoholdoekje, een wattenbolletje of gaasje en een naaldencontainer.
- Neem één spuit uit de verpakking door deze in het midden van de spuithuls vast te houden. Laat de andere spuit in de verpakking in de koelkast liggen.

2. Bekijk het etiket.

- Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP).

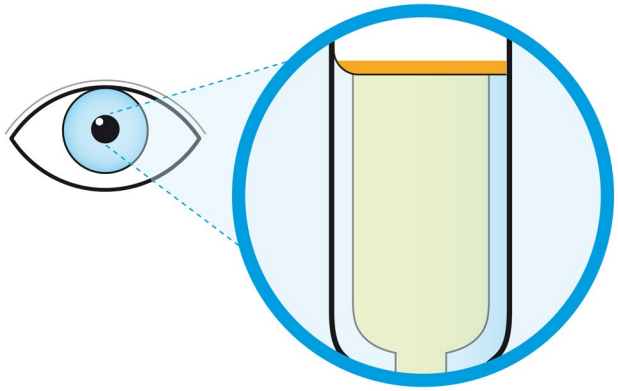
✗ Gebruik de spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.



3. Kijk naar het geneesmiddel.

- Controleer of de vloeistof helder is en kleurloos tot lichtgeel.
- Mogelijk ziet u een luchtbelletje, maar dit is normaal.

✗ Injecteer **niet** als de vloeistof niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat.



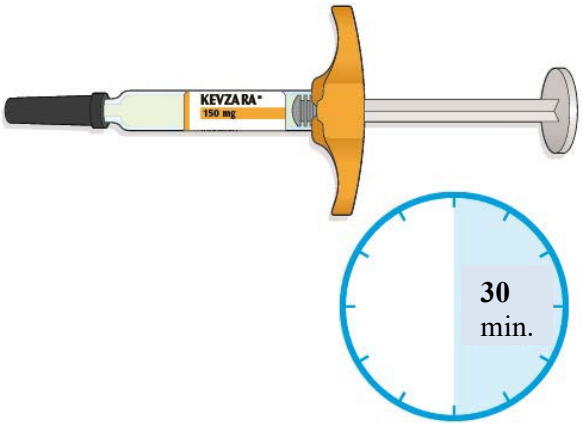
4. Leg de injectiespuit op een vlak oppervlak en laat deze ten minste 30 minuten op kamertemperatuur (< 25°C) **komen.**

- Wanneer u de injectiespuit gebruikt als deze op kamertemperatuur is, kan het injecteren comfortabeler zijn.

✗ Gebruik de injectiespuit **niet** als deze langer dan 14 dagen buiten de koelkast is geweest.

✗ Verwarm de injectiespuit **niet**; laat deze zelf op temperatuur komen.

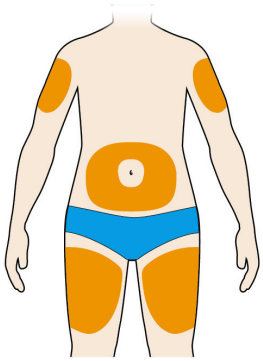
✗ Stel de injectiespuit **niet** bloot aan direct zonlicht.



5. Kies de injectieplaats.

- U kunt injecteren in uw dij of buik (onderbuik), met uitzondering van binnen de cirkel van 5 cm rond uw navel. Als iemand anders u de injectie toedient, kunt u ook de buitenkant van uw bovenarm kiezen.
- Injecteer elke keer op een andere plaats.

✗ Injecteer **niet** in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.



● Injectieplaatsen

6. Bereid de injectieplaats voor.

- Was uw handen.
- Maak de huid van de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

✗ Raak de injectieplaats **niet** meer aan tot u de injectie toedient.

Stap B: De injectie toedienen – Voer stap B alleen uit nadat Stap A "voorbereiden van een injectie" compleet is uitgevoerd

1. Haal het dopje van de naald.

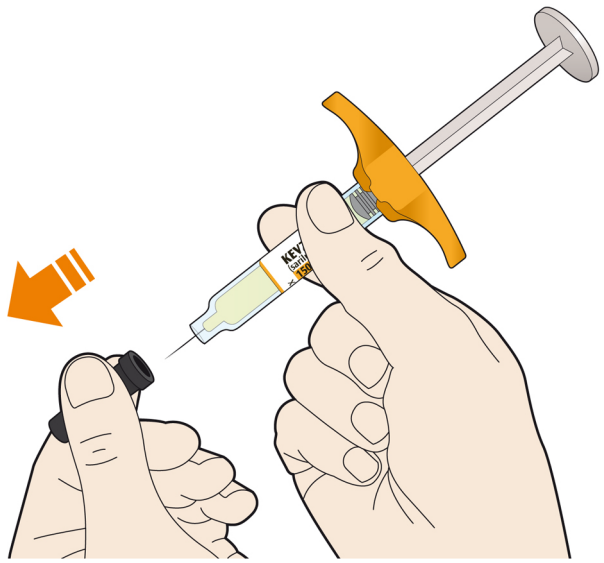
- Houd de spuit vast in het midden met de naald van u af.

- Houd uw hand weg bij de zuiger.

✗ Verwijder **geen** luchtbelletjes in de injectiespuit.

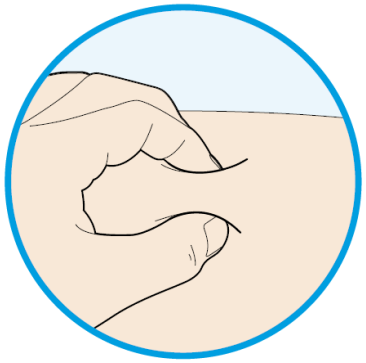
✗ Verwijder het naalddopje **niet** tot vlak voor de injectie.

✗ Doe het dopje **niet** meer terug op de naald.

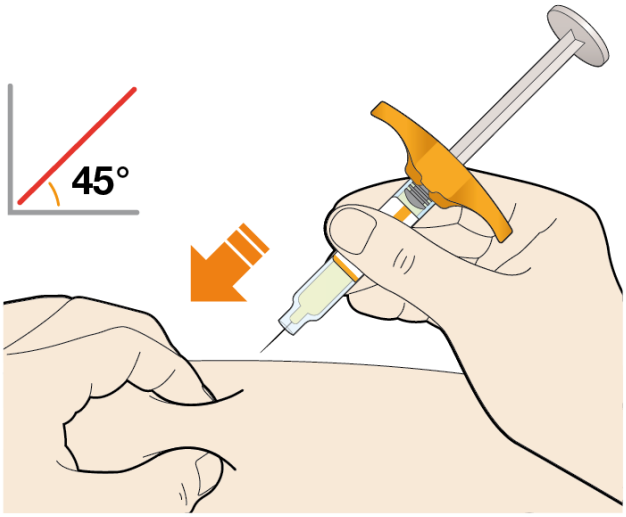


2. Pak de huid vast.

- Gebruik uw duim en wijsvinger om een huidplooi vast te pakken op de injectieplaats.

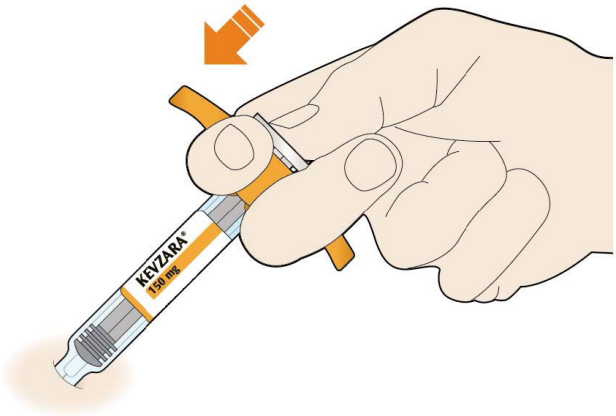


3. Steek de naald in de huidplooi in een hoek van ongeveer 45°.



4. Duw de zuiger omlaag.

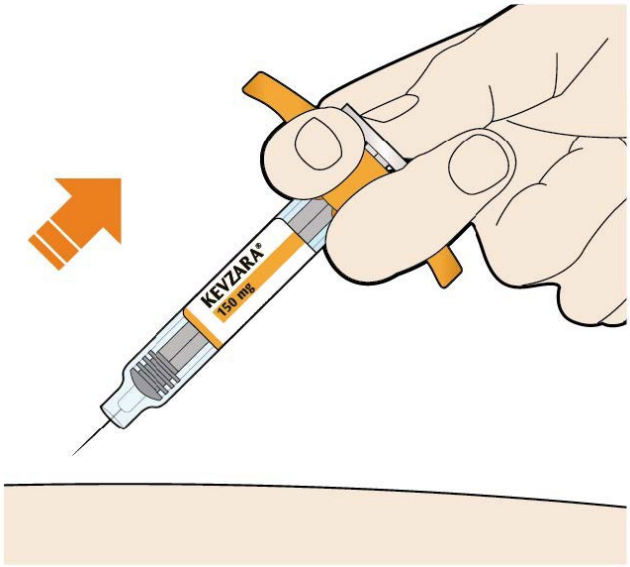
- Duw de zuiger langzaam omlaag zover het kan tot de injectiespuit leeg is.



5. Controleer of de injectiespuit leeg is voordat u de naald verwijdert.

- Trek de naald in dezelfde hoek uit de huid als waarin u de injectie heeft toegediend.
- Als u wat bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats.

✗ Wrijf na de injectie **niet** over de huid.



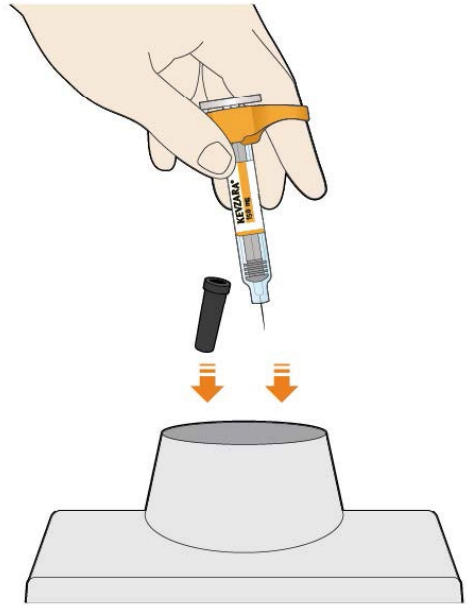
6. Doe de gebruikte injectiespuit en het dopje direct na gebruik in een naaldencontainer.

- Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

✗ Doe het dopje **niet** meer terug op de naald.

✗ Gooi de gebruikte injectiespuit **niet** in de vuilnisbak.

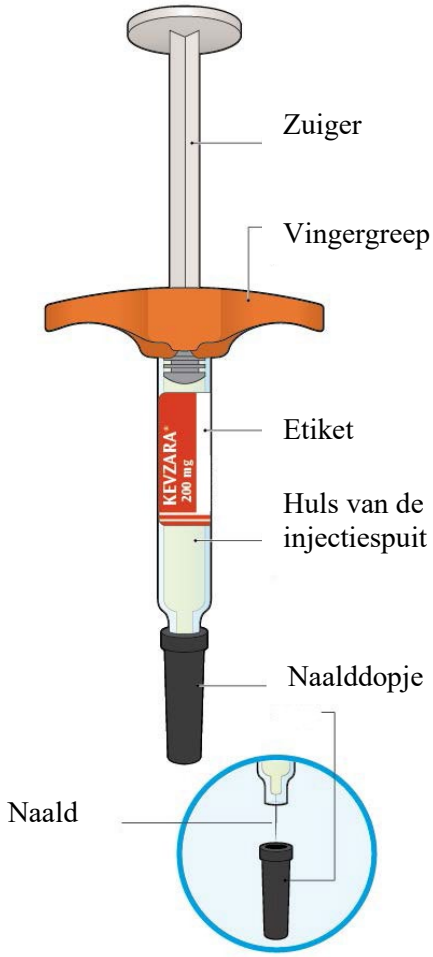
✗ Gooi de naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak tenzij dit volgens lokale wetgeving is toegestaan. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.



Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
sarilumab

Instructies voor gebruik

Dit is een afbeelding van de onderdelen van de voorgevulde spuit met Kevzara.



Belangrijke informatie

Dit hulpmiddel is een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik (in deze instructies “injectiespuit” genoemd). Het bevat 200 mg Kevzara voor injectie onder de huid (subcutane injectie) eenmaal om de twee weken.

Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de injectiespuit op de juiste manier gebruikt voor uw eerste injectie.

Belangrijk om te doen

- ✓ Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u een injectiespuit gebruikt.
- ✓ Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- ✓ Bewaar ongebruikte injectiespuiten in de oorspronkelijke verpakking en bewaar deze in de koelkast bij 2°C tot 8°C.
- ✓ Bewaar de verpakking in een geïsoleerde tas met een koelelement wanneer u onderweg bent.
- ✓ Laat de injectiespuit ten minste 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen.
- ✓ Nadat u de injectiespuit uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.

✓ De injectiespuit buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Belangrijk om niet te doen

✗ Gebruik de injectiespuit niet als ze beschadigd is of het dopje van de naald ontbreekt of er niet goed op zit.
✗ Verwijder het naalddopje niet tot vlak voordat u klaar bent voor de injectie.
✗ Raak de naald niet aan.
✗ Probeer het naalddopje niet opnieuw op de injectiespuit te plaatsen.
✗ Gebruik de injectiespuit niet opnieuw.
✗ Bewaar de injectiespuit niet in de vriezer en verwarm ze niet.
✗ Eenmaal uit de koelkast gehaald, de injectiespuit niet bewaren boven 25°C.
✗ Stel de injectiespuit niet bloot aan direct zonlicht.
✗ Injecteer niet door uw kleding.

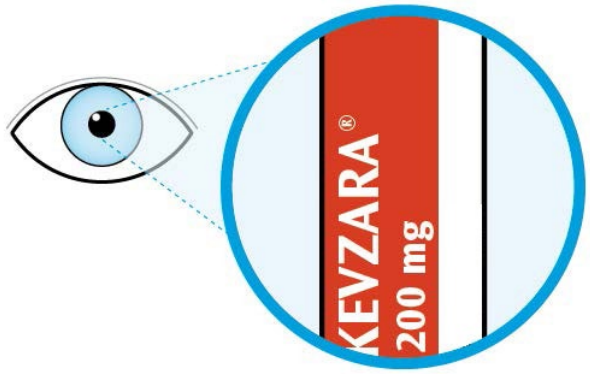
Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stap A: Voorbereiden van een injectie

1. Zet al het materiaal dat u nodig heeft klaar op een gereinigd, vlak oppervlak.
- U heeft nodig: een alcoholdoekje, een wattenbolletje of gaasje en een naaldencontainer.
- Neem één spuit uit de verpakking door deze in het midden van de spuithuls vast te houden. Laat de andere spuit in de verpakking in de koelkast liggen.

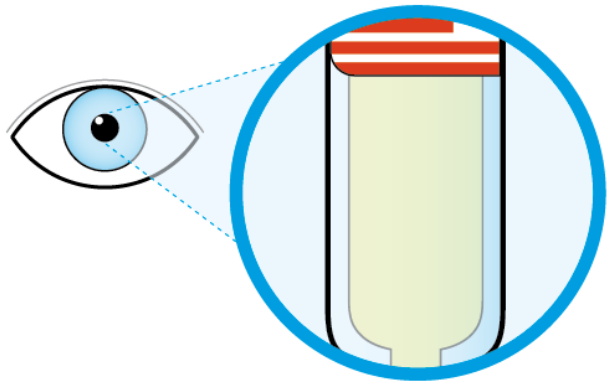
2. Bekijk het etiket.
- Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP).

✗ Gebruik de spuit **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.



3. Kijk naar het geneesmiddel.
- Controleer of de vloeistof helder is en kleurloos tot lichtgeel.
- Mogelijk ziet u een luchtbelletje, maar dit is normaal.

✗ Injecteer **niet** als de vloeistof niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat.



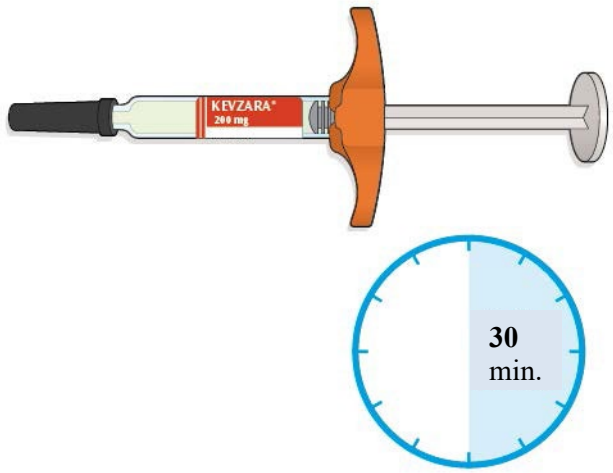
4. Leg de injectiespuit op een vlak oppervlak en laat deze ten minste 30 minuten op kamertemperatuur (< 25°C) **komen.**

- Wanneer u de injectiespuit gebruikt als deze op kamertemperatuur is, kan het injecteren comfortabeler zijn.

✗ Gebruik de injectiespuit **niet** als deze langer dan 14 dagen buiten de koelkast is geweest.

✗ Verwarm de injectiespuit **niet**; laat deze zelf op temperatuur komen.

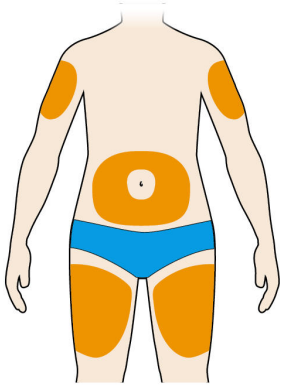
✗ Stel de injectiespuit **niet** bloot aan direct zonlicht.



5. Kies de injectieplaats.

- U kunt injecteren in uw dij of buik (onderbuik), met uitzondering van binnen de cirkel van 5 cm rond uw navel. Als iemand anders u de injectie toedient, kunt u ook de buitenkant van uw bovenarm kiezen.
- Injecteer elke keer op een andere plaats.

✗ Injecteer **niet** in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.



Injectieplaatsen

6. Bereid de injectieplaats voor.

- Was uw handen.
- Maak de huid van de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

✗ Raak de injectieplaats **niet** meer aan tot u de injectie toedient.

Stap B: De injectie toedienen – Voer stap B alleen uit nadat Stap A "voorbereiden van een injectie" compleet is uitgevoerd

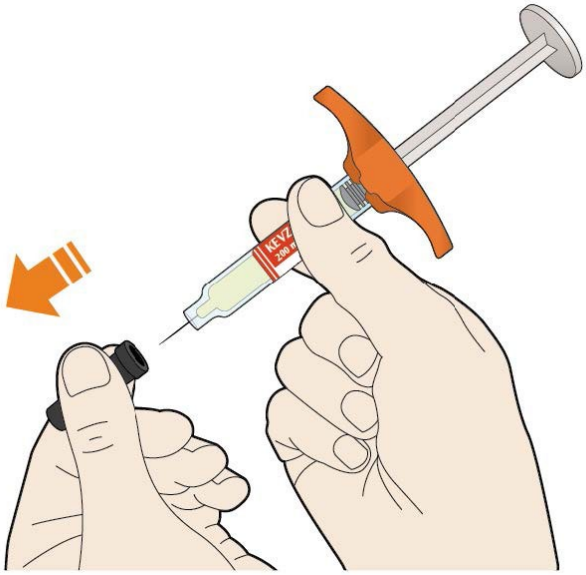
1. Haal het dopje van de naald.

- Houd de spuit vast in het midden met de naald van u af.
- Houd uw hand weg bij de zuiger.

✗ Verwijder **geen** luchtbelletjes in de injectiespuit.

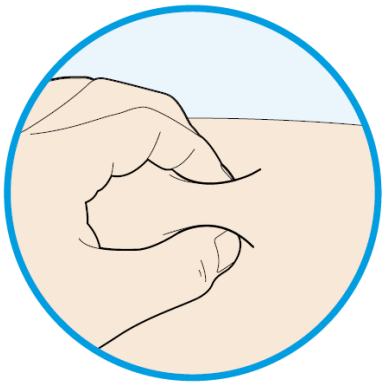
✗ Verwijder het naalddopje **niet** tot vlak voor de injectie.

✗ Doe het dopje **niet** meer terug op de naald.

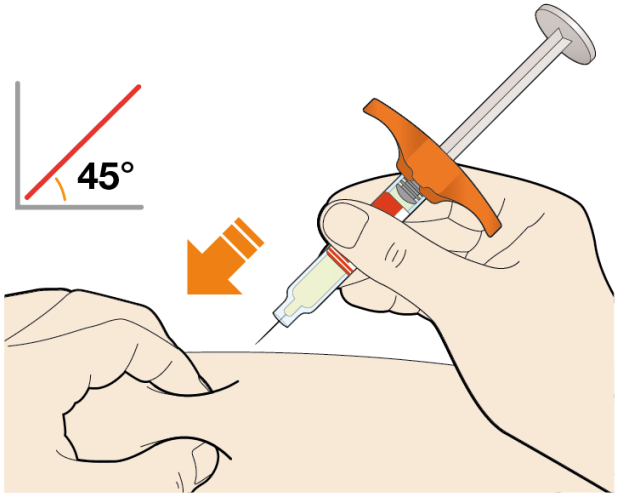


2. Pak de huid vast.

- Gebruik uw duim en wijsvinger om een huidplooi vast te pakken op de injectieplaats.

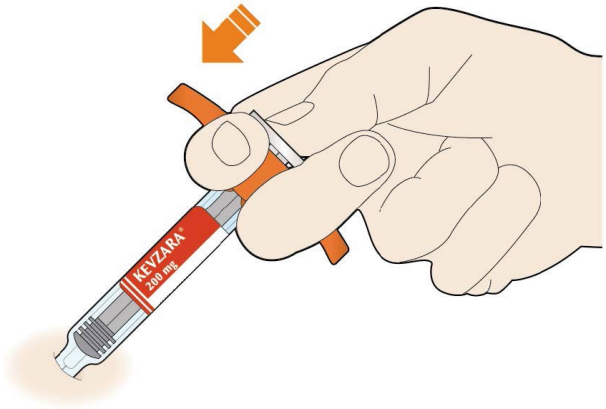


3. Steek de naald in de huidplooi in een hoek van ongeveer 45°.



4. Duw de zuiger omlaag.

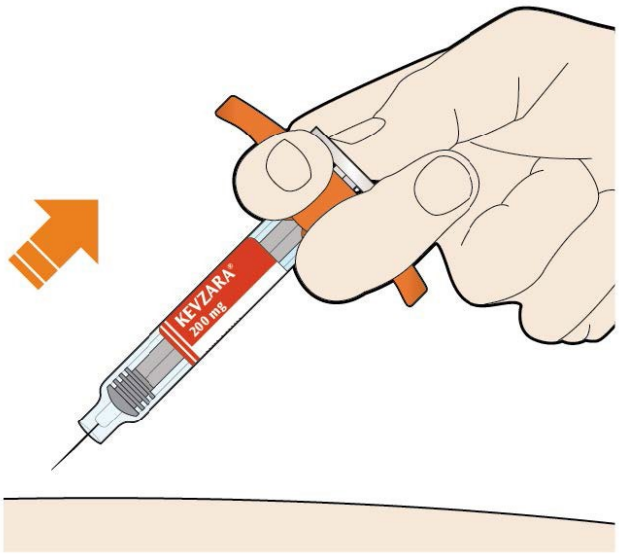
- Duw de zuiger langzaam omlaag zover het kan tot de injectiespuit leeg is.



5. Controleer of de injectiespuit leeg is voordat u de naald verwijdert.

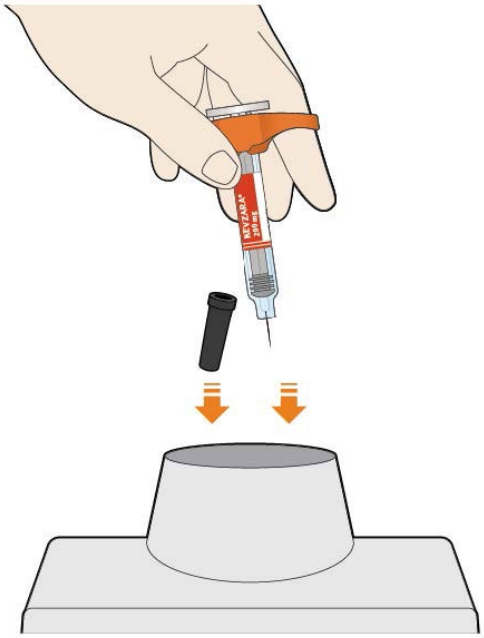
- Trek de naald in dezelfde hoek uit de huid als waarin u de injectie heeft toegediend.
- Als u wat bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats.

✗ Wrijf na de injectie **niet** over de huid.



6. Doe de gebruikte injectiespuit en het dopje direct na gebruik in een naaldencontainer.

- Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- ✗ Doe het dopje **niet** meer terug op de naald.
- ✗ Gooi de gebruikte injectiespuit **niet** in de vuilnisbak.
- ✗ Gooi de naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak tenzij dit volgens lokale wetgeving is toegestaan. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u ook een patiëntenkaart, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat die u moet weten voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Kevzara.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kevzara?
Kevzara bevat de werkzame stof sarilumab. Dit is een speciaal soort eiwit dat we een “monoklonaal antilichaam” noemen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Kevzara wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) wanneer vorige behandelingen niet goed genoeg werkten of werden getolereerd. Kevzara kan ofwel alleen of samen worden gebruikt met het geneesmiddel MTX.

Het kan u helpen om:
- de schade aan uw gewrichten te vertragen
- uw vermogen te verbeteren om dagelijkse activiteiten uit te voeren.

Kevzara wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met polymyalgia rheumatica nadat corticosteroïden zijn gebruikt en niet goed werkten of als u een terugval doormaakt terwijl de dosis corticosteroïden wordt verlaagd (afbouw). Kevzara kan alleen worden gebruikt of samen met een geneesmiddel dat corticosteroïde wordt genoemd.

Hoe werkt Kevzara?
- Kevzara bindt zich aan een ander eiwit, genaamd interleukine-6-receptor (IL-6-receptor) en blokkeert de werking hiervan.
- IL-6 speelt een belangrijke rol in de symptomen van RA zoals pijn, gezwollen gewrichten, stijfheid in de ochtend en vermoeidheid.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve ernstige infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:
- u een infectie heeft of vaak infecties heeft. Kevzara kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden, aantasten. Dit betekent dat het ervoor zorgt dat u meer kans loopt op infecties of dat bestaande infecties erger worden.
- u tuberculose (TBC) heeft, symptomen van tuberculose (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of als u in contact bent geweest met iemand met tuberculose. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts onderzoeken of u tuberculose heeft.
- u virale hepatitis of een andere leverziekte heeft gehad. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts uw bloed onderzoeken om uw leverfunctie te bepalen.
- u diverticulitis (een aandoening van de dikke darm) heeft gehad of zweren in uw maag of darmen, of als u symptomen ontwikkelt zoals koorts en buikpijn die niet overgaan.
- u ooit kanker heeft gehad.
- u recent een vaccinatie heeft gehad of deze binnenkort gaat krijgen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Kevzara gebruikt.

Uw bloed zal onderzocht worden voordat u Kevzara gaat gebruiken. Deze onderzoeken zullen ook gedurende uw behandeling plaatsvinden. Hiermee wordt gecontroleerd of u een laag aantal bloedplaatjes, leverproblemen of veranderingen in uw cholesterolspiegel heeft.

Telkens wanneer u een nieuwe verpakking Kevzara krijgt, is het belangrijk dat u de naam van het geneesmiddel, de datum van toediening en het lotnummer (dat op de verpakking staat na “Lot”) noteert en deze informatie op een veilige plaats bewaart.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
De Kevzara voorgevulde pen is niet onderzocht bij kinderen van 2 jaar en ouder met pJIA en is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen.
Kevzara wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar. Kevzara mag niet worden gegeven aan kinderen met pJIA die minder dan 10 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Kevzara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit omdat Kevzara invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen de werking van Kevzara beïnvloeden.

In het bijzonder Kevzara niet gebruiken en contact opnemen met uw arts of apotheker als u een van de volgende middelen gebruikt:
- een geneesmiddel uit de groep geneesmiddelen janus-kinaseremmers (JAK-remmers), (gebruikt voor ziekten zoals reumatoïde artritis en kanker)
- andere biologicals die worden gebruikt bij de behandeling van RA.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kevzara kan invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen. Dit betekent dat de dosering van andere geneesmiddelen mogelijk moet worden aangepast. Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Kevzara gebruikt:

- statines – gebruikt om uw cholesterol te verlagen
- orale anticonceptiemiddelen
- theofylline – gebruikt bij de behandeling van astma
- warfarine – gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Gebruik Kevzara niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aanbeveelt.
- De effecten van Kevzara op een ongeboren kind zijn onbekend.
- U en uw arts moeten samen beslissen of u Kevzara mag gebruiken terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Het gebruik van Kevzara heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. Echter, als u zich moe of onwel voelt na het gebruik van Kevzara, mag u geen voertuig besturen of machines bedienen.

KEVZARA bevat polysorbaat 20
Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 20 per 1,14 ml oplossing voor injectie, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u een bekende allergie heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van RA of polymyalgia rheumatica. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Volwassen patiënten
De aanbevolen dosering is één injectie van 200 mg om de twee weken.

- Uw arts kan op basis van de resultaten van uw bloedonderzoek de dosering van uw geneesmiddel aanpassen.

Kevzara wordt toegediend als injectie onder de huid (genaamd subcutane injectie).

De voorgevulde pen leren gebruiken

- Uw arts, apotheker of verpleegkundige zal u laten zien hoe u Kevzara kunt injecteren. Aan de hand van deze instructies kan Kevzara door uzelf geïnjecteerd worden of na de juiste training toegediend worden door een verzorger.
- Volg nauwkeurig de “Instructies voor gebruik” die in de verpakking meegeleverd zijn.
- Gebruik de voorgevulde spuit altijd precies zoals beschreven staat in de “Instructies voor gebruik”.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Heeft u te veel van Kevzara gebruikt? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als er 3 dagen of minder verstreken zijn sinds de vergeten dosis:

- Injecteer uw vergeten dosis zodra u kunt.
- Injecteer daarna de volgende dosis volgens het normale schema.

Als er 4 dagen of meer verstreken zijn, injecteert u uw volgende dosis op het gewone tijdstip. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
Als u niet zeker bent wanneer u de nieuwe dosis moet injecteren, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om instructies.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop niet met het gebruik van Kevzara zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat u een **infectie** heeft (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). De symptomen zijn o.a. koorts, zweten of rillingen.

Andere bijwerkingen
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen bemerkt:

Volwassenen
Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):
- Lage aantallen witte bloedcellen, aangetoond door bloedonderzoeken

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):
- infecties in uw sinussen (bijholten) of keel, een verstopte neus of een loopneus en zere keel (bovensteluchtweginfectie)
- urineweginfecties
- koortsblaasjes (orale herpes)
- laag aantal bloedplaatjes aangetoond door bloedonderzoeken
- hoog cholesterolgehalte, hoge triglyceridewaarden aangetoond door bloedonderzoeken
- afwijkende resultaten van leverfunctietests
- reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid en jeuk)
- ontsteking van weefsel in de onderhuid
- infectie van de longen

Soms (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):
- diverticulitis (een darmaandoening veelal met buikpijn, misselijkheid en braken, koorts, en verstopping of, minder vaak, diarree)

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):
- perforatie van de maag of darmen (er ontstaat een gat in de darmwand)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.
Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Eenmaal buiten de koelkast, Kevzara niet bewaren boven 25°C.
- Noteer de datum op de aangewezen plek op de buitenverpakking wanneer u de pen uit de koelkast heeft gehaald.
- Nadat u de pen uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
- Bewaar de pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing in de pen niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat, of als een onderdeel van de voorgevulde pen er beschadigd uitziet.

Na gebruik de pen in een naaldencontainer plaatsen. Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is sarilumab. Elke voorgevulde pen bevat 150 mg of 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, histidine, polysorbaat 20 (E 432), sucrose en water voor injectie.

Hoe ziet Kevzara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Kevzara is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie die wordt geleverd in een voorgevulde pen.

Elke voorgevulde pen bevat 1,14 ml oplossing voor het toedienen van één enkele dosis. Kevzara is beschikbaar in verpakkingen met 1 of 2 pennen en in multiverpakkingen bestaande uit 3 dozen met elk 2 pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Kevzara is beschikbaar in een voorgevulde pen van 150 mg of 200 mg.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Република 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

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

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

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

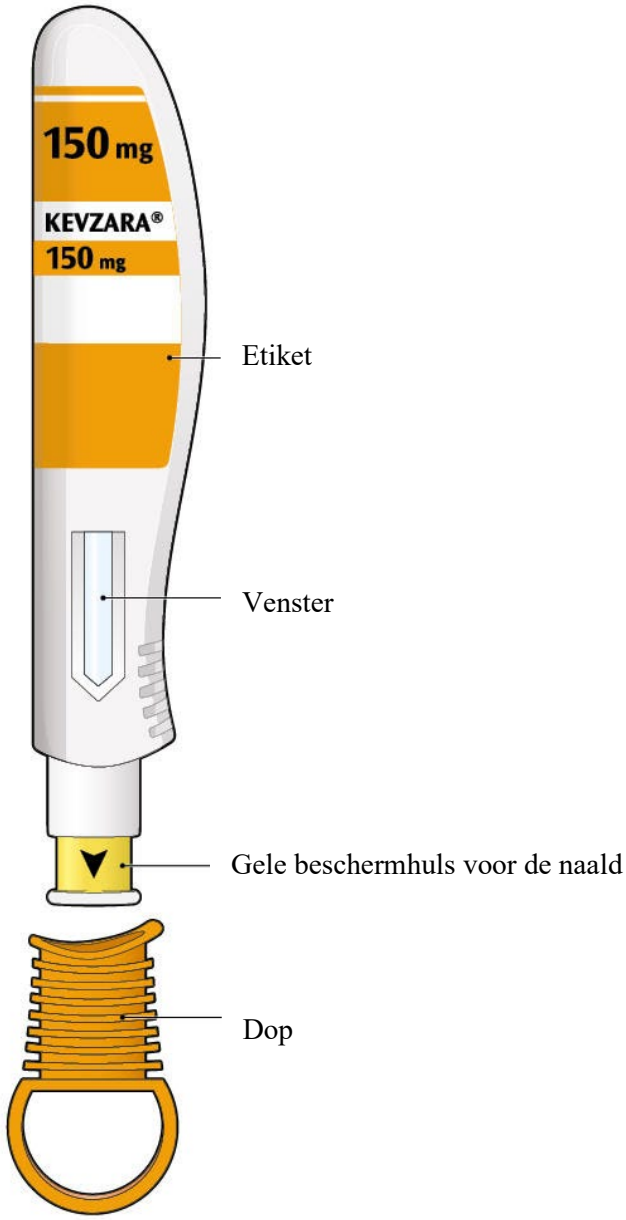
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

Instructies voor gebruik

Dit is een afbeelding van de onderdelen van de voorgevulde pen met Kevzara.



Belangrijke informatie

Dit hulpmiddel is een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik (in deze instructies “pen” genoemd). Het bevat 150 mg Kevzara voor injectie onder de huid (subcutane injectie) eenmaal om de twee weken.

Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen op de juiste manier gebruikt voor uw eerste injectie.

Belangrijk om te doen

✓ Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u een pen gebruikt.
✓ Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
✓ Bewaar ongebruikte pennen in de oorspronkelijke verpakking en bewaar deze in de koelkast bij 2°C tot 8°C.
✓ Bewaar de verpakking in een geïsoleerde tas met een koelelement wanneer u onderweg bent.
✓ Laat de pen ten minste 60 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen.
✓ Nadat u de pen uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
✓ De pen buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Belangrijk om niet te doen

✗ Gebruik de pen niet als ze beschadigd is of de dop van de pen ontbreekt of er niet goed op zit.
✗ Verwijder de dop niet tot vlak voordat u klaar bent voor de injectie.
✗ Druk niet op de gele beschermhuls voor de naald en raak deze niet aan met uw vingers.
✗ Probeer de dop niet opnieuw op de pen te plaatsen.
✗ Gebruik de pen niet opnieuw.
✗ Bewaar de pen niet in de vriezer en verwarm ze niet.
✗ Eenmaal uit de koelkast gehaald, de pen niet bewaren boven 25°C.
✗ Stel de pen niet bloot aan direct zonlicht.
✗ Injecteer niet door uw kleding.

Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stap A: Voorbereiden van een injectie

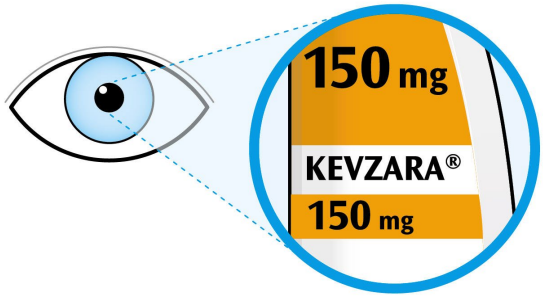
1. Zet al het materiaal dat u nodig heeft klaar op een gereinigd, vlak oppervlak.

- U heeft nodig: een alcoholdoekje, een wattenbolletje of gaasje en een naaldencontainer.
- Neem één pen uit de verpakking door de pen in het midden vast te houden. Laat de andere pen in de verpakking in de koelkast liggen.

2. Bekijk het etiket.

- Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP). Die staat vermeld op de zijkant van de pennen.

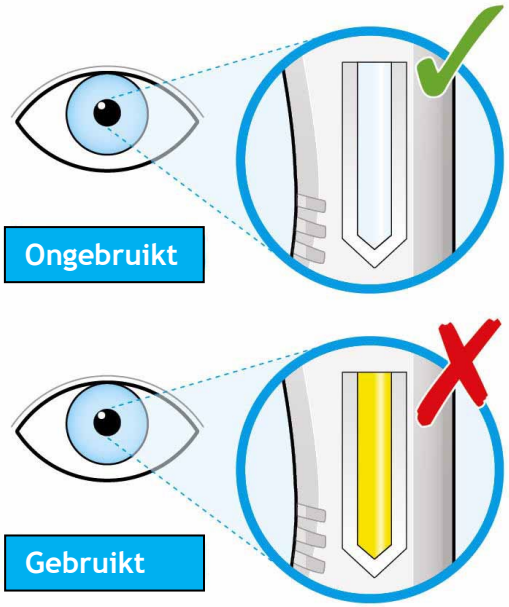
✗ Gebruik de pen **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.



3. Kijk naar het venster.

- Controleer of de vloeistof helder is en kleurloos tot lichtgeel.
- Mogelijk ziet u een luchtbelletje, maar dit is normaal.

✗ Injecteer **niet** als de vloeistof niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat.
✗ Gebruik de pen **niet** als het venster volledig geel verkleurd is.



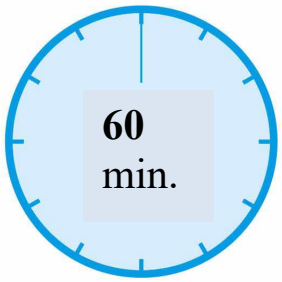
4. Leg de pen op een vlak oppervlak en laat deze ten minste 60 minuten op kamertemperatuur (< 25°C) komen.

- Wanneer u de pen gebruikt als deze op kamertemperatuur is, kan het injecteren comfortabeler zijn.

✗ Gebruik de pen **niet** als deze langer dan 14 dagen buiten de koelkast is geweest.

✗ Verwarm de pen **niet**; laat deze zelf op temperatuur komen.

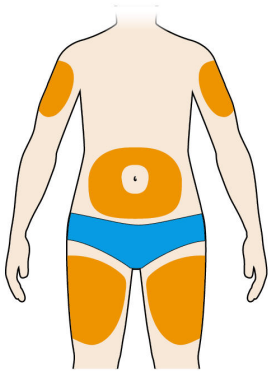
✗ Stel de pen **niet** bloot aan direct zonlicht.



5. Kies de injectieplaats.

- U kunt injecteren in uw dij of buik (onderbuik), met uitzondering van binnen de cirkel van 5 cm rond uw navel. Als iemand anders u de injectie toedient, kunt u ook de buitenkant van uw bovenarm kiezen.
- Injecteer elke keer op een andere plaats.

✗ Injecteer **niet** in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.



Injectieplaatsen

6. Bereid de injectieplaats voor.

- Was uw handen.
- Maak de huid van de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

✗ Raak de injectieplaats **niet** meer aan tot u de injectie toedient.

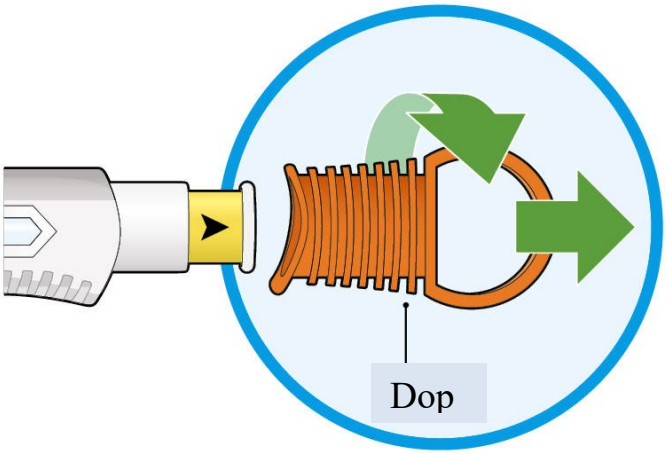
Stap B: De injectie toedienen – Voer stap B alleen uit nadat Stap A "voorbereiden van een injectie" compleet is uitgevoerd

1. Draai of trek de oranje dop van de pen.

✗ Verwijder de dop **niet** tot vlak voor de injectie.

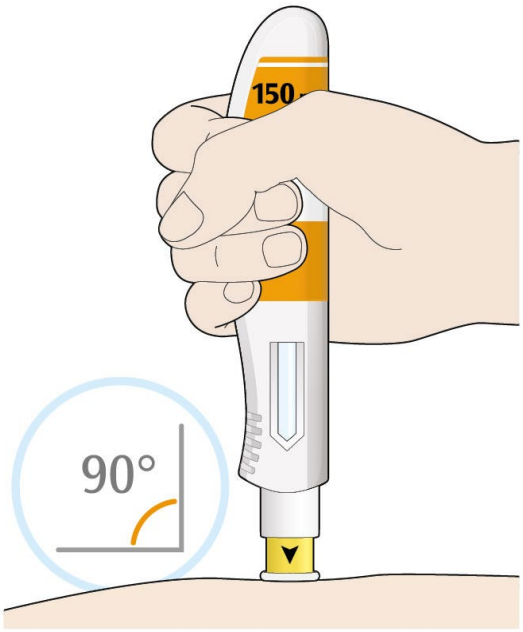
✗ Druk **niet** op de gele beschermhuls voor de naald en raak deze niet aan met uw vingers.

✗ Doe de dop **niet** meer terug op de naald.



2. Plaats de gele beschermhuls voor de naald op uw huid in een hoek van ongeveer 90°.

- Zorg ervoor dat u het venster kunt zien.

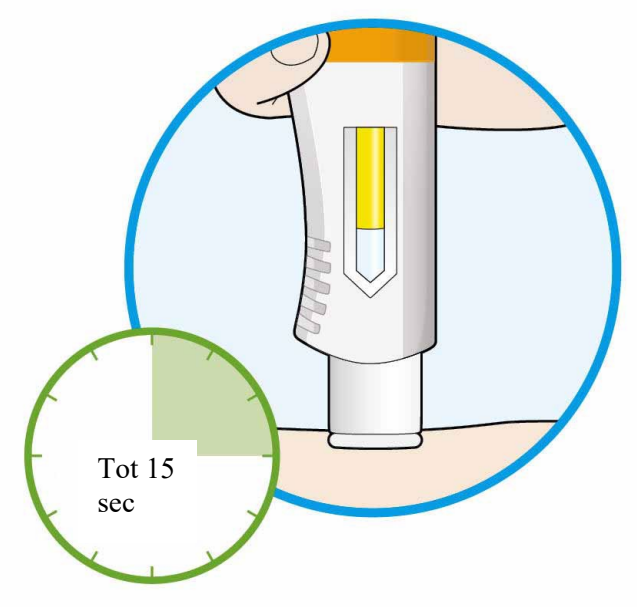


3. Duw de pen omlaag en houd deze stevig tegen uw huid.

- Op het moment dat de injectie begint, hoort u een ‘klik’.

4. Blijf de pen stevig tegen uw huid aangedrukt houden.

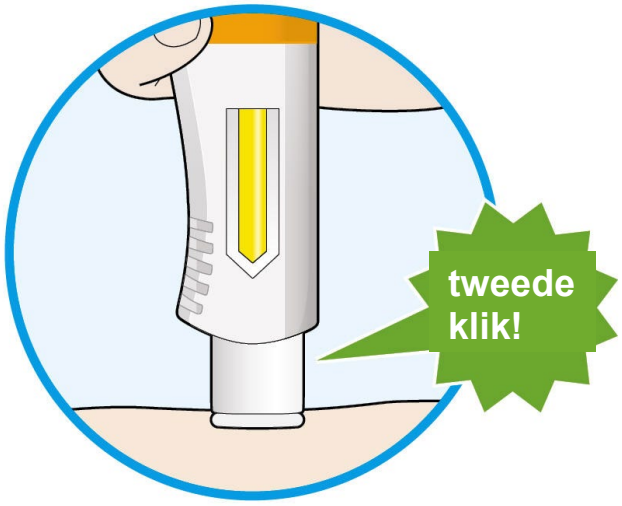
- Het venster zal geleidelijk aan geel worden.
- De injectie kan tot 15 seconden duren.



5. U hoort een tweede klik. Controleer of het volledige venster geel geworden is voordat u de pen verwijdert.

- Als u geen tweede klik hoort, controleer dan ook of het venster volledig geel geworden is.

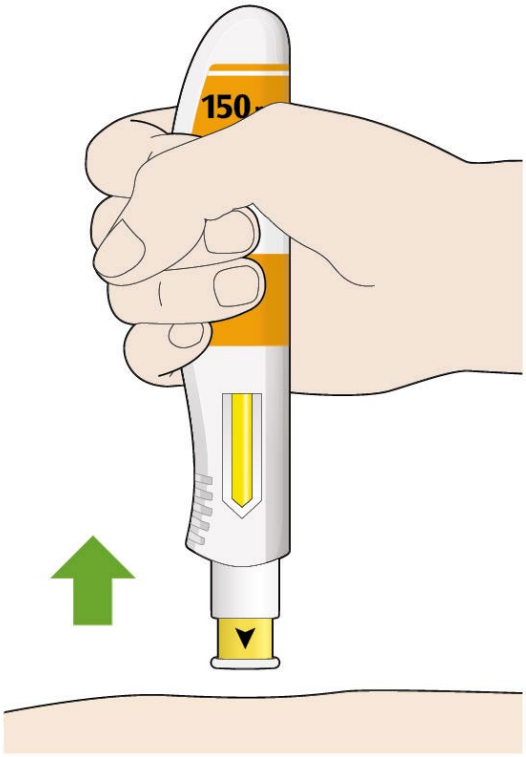
✗ Als het venster niet volledig geel geworden is, mag u uzelf **niet** een tweede dosis toedienen zonder eerst contact opgenomen te hebben met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.



6. Verwijder de pen uit uw huid.

- Als u wat bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats.

✗ Wrijf na de injectie **niet** over de huid.



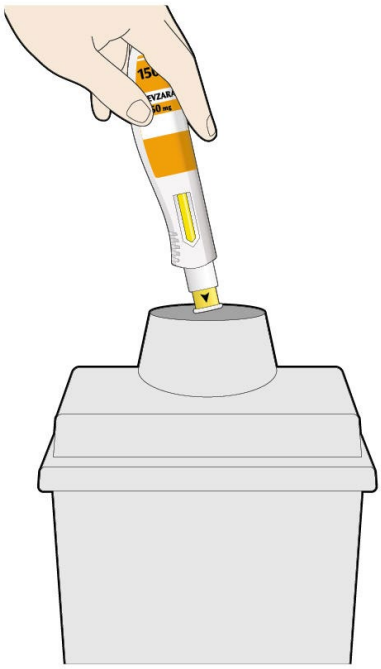
7. Doe de gebruikte pen en de dop direct na gebruik in een naaldencontainer.

- Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

✗ Doe de dop **niet** meer terug op de naald.

✗ Gooi de gebruikte pennen **niet** in de vuilnisbak.

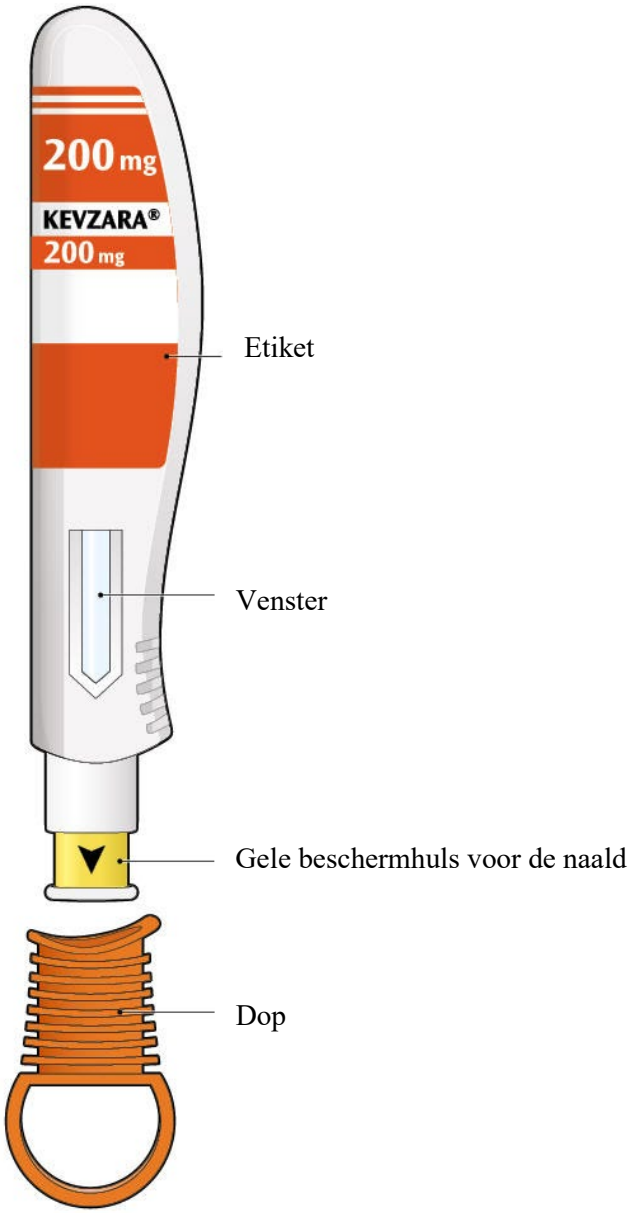
✗ Gooi de naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak tenzij dit volgens lokale wetgeving is toegestaan. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.



Kevzara 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
sarilumab

Instructies voor gebruik

Dit is een afbeelding van de onderdelen van de voorgevulde pen met Kevzara.



Belangrijke informatie

Dit hulpmiddel is een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik (in deze instructies “pen” genoemd). Het bevat 200 mg Kevzara voor injectie onder de huid (subcutane injectie) eenmaal om de twee weken.

Vraag uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg hoe u de pen op de juiste manier gebruikt voor uw eerste injectie.

Belangrijk om te doen

✓ Lees alle instructies zorgvuldig door voordat u een pen gebruikt.
✓ Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
✓ Bewaar ongebruikte pennen in de oorspronkelijke verpakking en bewaar deze in de koelkast bij 2°C tot 8°C.
✓ Bewaar de verpakking in een geïsoleerde tas met een koelelement wanneer u onderweg bent.
✓ Laat de pen ten minste 60 minuten voor gebruik op kamertemperatuur komen.
✓ Nadat u de pen uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
✓ De pen buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Belangrijk om niet te doen

✗ Gebruik de pen niet als ze beschadigd is of de dop van de pen ontbreekt of er niet goed op zit.
✗ Verwijder de dop niet tot vlak voordat u klaar bent voor de injectie.
✗ Druk niet op de gele beschermhuls voor de naald en raak deze niet aan met uw vingers.
✗ Probeer de dop niet opnieuw op de pen te plaatsen.
✗ Gebruik de pen niet opnieuw.
✗ Bewaar de pen niet in de vriezer en verwarm ze niet.
✗ Eenmaal uit de koelkast gehaald, de pen niet bewaren boven 25°C.
✗ Stel de pen niet bloot aan direct zonlicht.
✗ Injecteer niet door uw kleding.

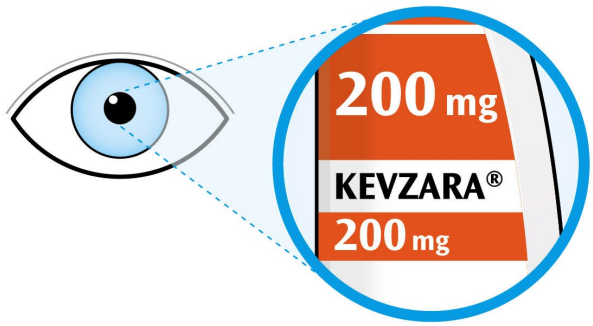
Heeft u nog vragen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stap A: Voorbereiden van een injectie

1. Zet al het materiaal dat u nodig heeft klaar op een gereinigd, vlak oppervlak.
- U heeft nodig: een alcoholdoekje, een wattenbolletje of gaasje en een naaldencontainer.
- Neem één pen uit de verpakking door de pen in het midden vast te houden. Laat de andere pen in de verpakking in de koelkast liggen.

2. Bekijk het etiket.
- Controleer of u het juiste geneesmiddel en de juiste dosis heeft.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP). Die staat vermeld op de zijkant van de pennen.

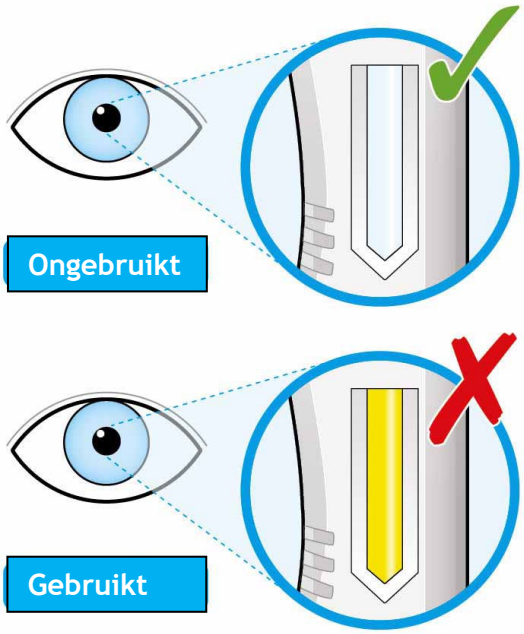
✗ Gebruik de pen **niet** als de houdbaarheidsdatum is verstreken.



3. Kijk naar het venster.
- Controleer of de vloeistof helder is en kleurloos tot lichtgeel.
- Mogelijk ziet u een luchtbelletje, maar dit is normaal.

✗ Injecteer **niet** als de vloeistof niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat.

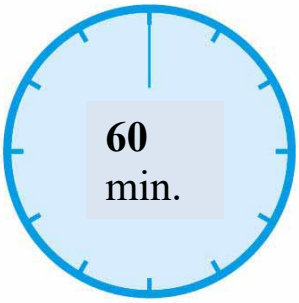
✗ Gebruik de pen **niet** als het venster volledig geel verkleurd is.



4. Leg de pen op een vlak oppervlak en laat deze ten minste 60 minuten op kamertemperatuur (< 25°C) komen.

- Wanneer u de pen gebruikt als deze op kamertemperatuur is, kan het injecteren comfortabeler zijn.

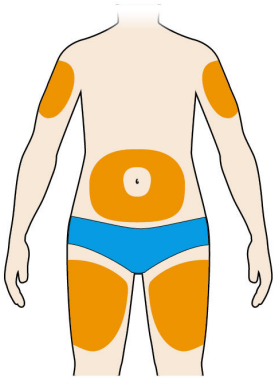
✗ Gebruik de pen **niet** als deze langer dan 14 dagen buiten de koelkast is geweest.
✗ Verwarm de pen **niet**; laat deze zelf op temperatuur komen.
✗ Stel de pen **niet** bloot aan direct zonlicht.



5. Kies de injectieplaats.

- U kunt injecteren in uw dij of buik (onderbuik), met uitzondering van binnen de cirkel van 5 cm rond uw navel. Als iemand anders u de injectie toedient, kunt u ook de buitenkant van uw bovenarm kiezen.
- Injecteer elke keer op een andere plaats.

✗ Injecteer **niet** in huid die gevoelig of beschadigd is, of waar een kneuzing of littekenweefsel zit.



● Injectieplaatsen

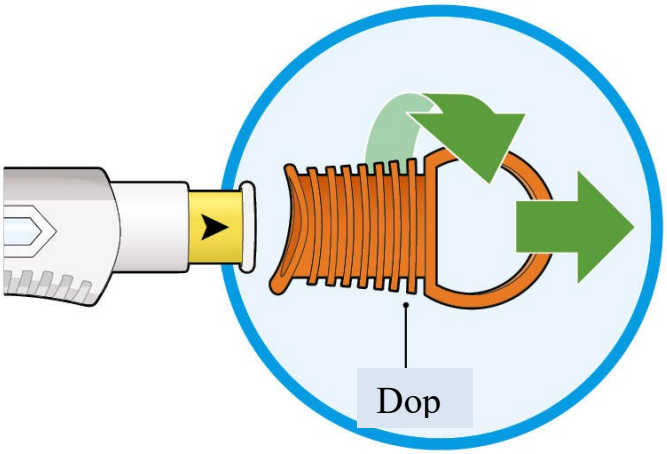
6. Bereid de injectieplaats voor.

- ● Was uw handen.
- ● Maak de huid van de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.
- ✗ Raak de injectieplaats **niet** meer aan tot u de injectie toedient.

Stap B: De injectie toedienen – Voer stap B alleen uit nadat Stap A "voorbereiden van een injectie" compleet is uitgevoerd

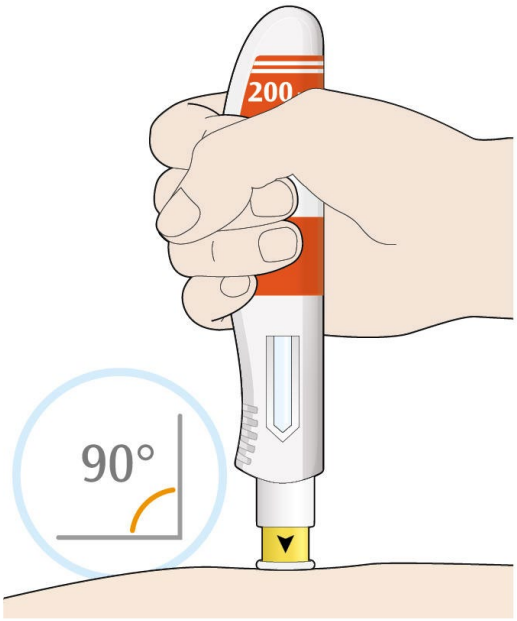
1. Draai of trek de oranje dop van de pen.

- ✗ Verwijder de dop **niet** tot vlak voor de injectie.
- ✗ Druk **niet** op de gele beschermhuls voor de naald en raak deze niet aan met uw vingers.
- ✗ Doe de dop **niet** meer terug op de naald.



2. Plaats de gele beschermhuls voor de naald op uw huid in een hoek van ongeveer 90°.

- ● Zorg ervoor dat u het venster kunt zien.

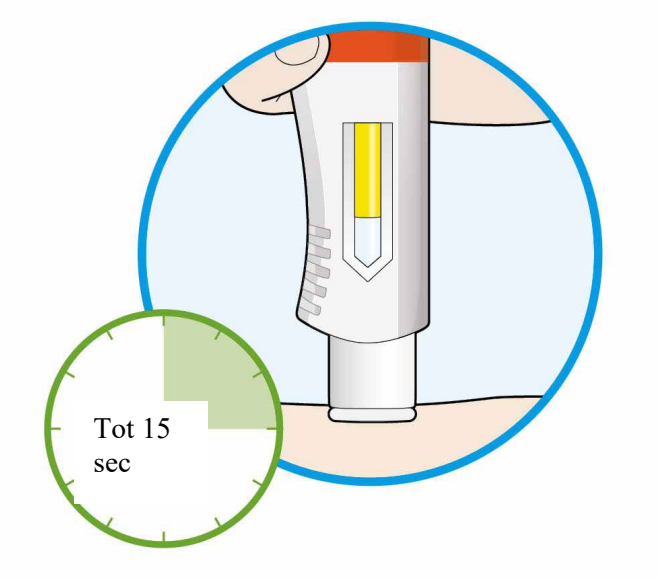


3. Duw de pen omlaag en houd deze stevig tegen uw huid.

- Op het moment dat de injectie begint, hoort u een ‘klik’.

4. Blijf de pen stevig tegen uw huid aangedrukt houden.

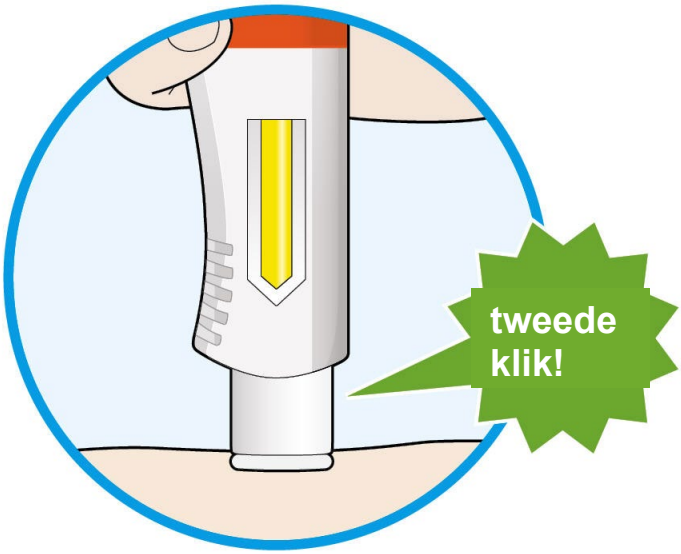
- Het venster zal geleidelijk aan geel worden.
- De injectie kan tot 15 seconden duren.



5. U hoort een tweede klik. Controleer of het volledige venster geel geworden is voordat u de pen verwijdert.

- Als u geen tweede klik hoort, controleer dan ook of het venster volledig geel geworden is.

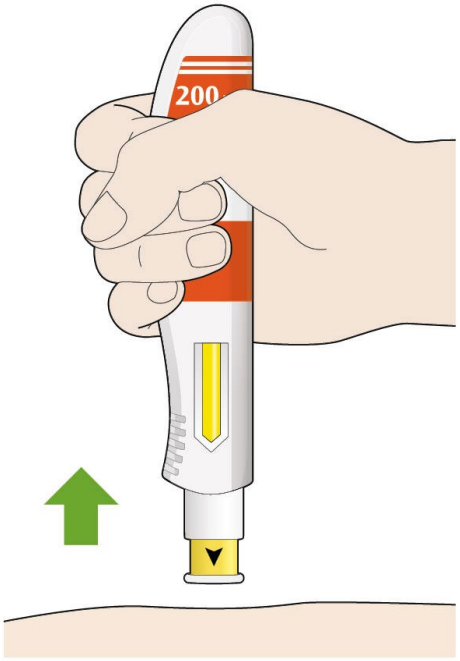
✗ Als het venster niet volledig geel geworden is, mag u uzelf **niet** een tweede dosis toedienen zonder eerst contact opgenomen te hebben met uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.



6. Verwijder de pen uit uw huid.

- Als u wat bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de injectieplaats.

✗ Wrijf na de injectie **niet** over de huid.



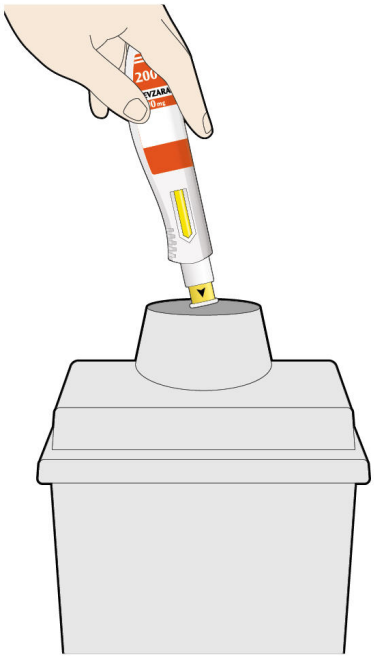
7. Doe de gebruikte pen en de dop direct na gebruik in een naaldencontainer.

- Deze container altijd buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

✗ Doe de dop **niet** meer terug op de naald.

✗ Gooi de gebruikte pennen **niet** in de vuilnisbak.

✗ Gooi de naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak tenzij dit volgens lokale wetgeving is toegestaan. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige hoe u deze container kunt weggooien.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kevzara 175 mg/ml oplossing voor injectie
sarilumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter ontvangt u ook een patiëntenkaart, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat die u moet weten voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Kevzara.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kevzara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kevzara?
Kevzara bevat de werkzame stof sarilumab. Dit is een speciaal soort eiwit dat we een “monoklonaal antilichaam” noemen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
Kevzara wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen van 2 jaar en ouder met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA) wanneer vorige behandelingen niet goed genoeg werkten. Kevzara kan ofwel alleen of samen met het geneesmiddel methotrexaat worden gebruikt.

Hoe werkt Kevzara?
- Kevzara bindt zich aan een ander eiwit, genaamd interleukine-6-receptor (IL-6-receptor) en blokkeert de werking hiervan.
- IL-6 speelt een belangrijke rol in de symptomen van RA zoals pijn, gezwollen gewrichten, stijfheid in de ochtend en vermoeidheid.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U/uw kind bent/is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U/uw kind heeft een actieve ernstige infectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt als:
- u/uw kind een infectie heeft of vaak infecties heeft. Kevzara kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden, aantasten. Dit betekent dat het ervoor zorgt dat u meer kans loopt op infecties of dat bestaande infecties erger worden.

- u/uw kind tuberculose (TBC) heeft, symptomen van tuberculose (aanhoudende hoest, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of als u/uw kind in contact bent/is geweest met iemand met tuberculose. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts onderzoeken of u tuberculose heeft.
- u/uw kind virale hepatitis of een andere leverziekte heeft gehad. Voordat u Kevzara gaat gebruiken, zal uw arts uw bloed onderzoeken om uw leverfunctie te bepalen.
- u/uw kind diverticulitis (een aandoening van de dikke darm) of zweren in de maag of darmen heeft gehad, of symptomen ontwikkelt zoals koorts en buikpijn die niet overgaan.
- u/uw kind ooit kanker heeft gehad.
- u/uw kind recent een vaccinatie heeft gehad of deze binnenkort gaat krijgen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u/uw kind van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Kevzara gebruikt.

Het bloed zal onderzocht worden voordat u/uw kind Kevzara gaat gebruiken. Deze onderzoeken zullen ook gedurende uw behandeling plaatsvinden. Hiermee wordt gecontroleerd of u een laag aantal bloedplaatjes, leverproblemen of veranderingen in uw cholesterolspiegel heeft.

Telkens wanneer u/uw kind een nieuwe verpakking Kevzara krijgt, is het belangrijk dat u de naam van het geneesmiddel, de datum van toediening en het lotnummer (dat op de verpakking staat na “Lot”) noteert en deze informatie op een veilige plaats bewaart.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Kevzara wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.
Kevzara mag niet worden gegeven aan kinderen met pJIA die minder dan 10 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u (of uw kind als hij/zij de patiënt is) naast Kevzara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.
Dit omdat Kevzara invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Ook kunnen andere geneesmiddelen de werking van Kevzara beïnvloeden.

In het bijzonder Kevzara niet gebruiken en contact opnemen met uw arts of apotheker als u een van de volgende middelen gebruikt:
- een geneesmiddel uit de groep geneesmiddelen janus-kinaseremmers (JAK-remmers), (gebruikt voor ziekten zoals reumatoïde artritis en kanker)
- andere biologicals die worden gebruikt bij de behandeling van pJIA

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Kevzara kan invloed hebben op de werking van sommige geneesmiddelen. Dit betekent dat de dosering van andere geneesmiddelen mogelijk moet worden aangepast. Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Kevzara gebruikt:
- statines – gebruikt om uw cholesterol te verlagen
- orale anticonceptiemiddelen
- theofylline – gebruikt bij de behandeling van astma
- warfarine – gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.

Als een van de bovenstaande omschrijvingen op u van toepassing is (of als u daarover twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Gebruik Kevzara niet als u zwanger bent, tenzij uw arts dit specifiek aanbeveelt.
- De effecten van Kevzara op een ongeboren kind zijn onbekend.

- U en uw arts moeten samen beslissen of u Kevzara mag gebruiken terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Het gebruik van Kevzara heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken Echter, als u/uw kind zich moe of onwel voelt na het gebruik van Kevzara, mag u/uw kind geen voertuig besturen/fietsen of machines bedienen.

KEVZARA bevat polysorbaat 20
Dit geneesmiddel bevat 2,28 mg polysorbaat 20 per 1,14 ml oplossing voor injectie, wat gelijk is aan 2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u een bekende allergie heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van pJIA.

Kinderen met pJIA (van 2 jaar en ouder)
De gebruikelijke dosis Kevzara hangt af van uw gewicht.
- Als u 10 kg tot minder dan 30 kg weegt: de dosis is 4 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht
- Als u 30 kg of meer weegt: de dosis is 3 mg voor elke kilogram lichaamsgewicht

De dosis wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht bij elke toediening.

Kevzara wordt toegediend als een injectie onder de huid (een zogenaamde “subcutane” injectie).

Hoe de Kevzara injectieflacon gebruiken
- Kevzara wordt aan u toegediend als een injectie onder de huid (een zogenaamde “subcutane injectie”) door een zorgverlener.
- De dosis die u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Heeft u te veel van Kevzara gebruikt? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Als er 3 dagen of minder verstreken zijn sinds de vergeten dosis:
- Injecteer uw vergeten dosis zodra u kunt.
- Injecteer daarna de volgende dosis volgens het normale schema.

Als er 4 dagen of meer verstreken zijn, injecteert u uw volgende dosis op het gewone tijdstip Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
Als u niet zeker bent wanneer u de nieuwe dosis moet injecteren, vraag dan uw arts, apotheker of verpleegkundige om instructies.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop niet met het gebruik van Kevzara zonder eerst met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerking
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat u een **infectie** heeft (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers). De symptomen zijn o.a. koorts, zweten of rillingen.

Andere bijwerkingen
Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen bemerkt:

Kinderen
Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- infecties in uw sinussen (bijholten) of keel, een verstopte neus of een loopneus en zere keel (bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis)
- lage aantallen witte bloedcellen, aangetoond door bloedonderzoeken (neutropenie)
- reacties op de injectieplaats (waaronder roodheid en jeuk).

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- afwijkende resultaten van leverfunctietesten (verhoogde alanineaminotransferase)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Eenmaal buiten de koelkast, Kevzara niet bewaren boven 25°C.
- Noteer de datum op de aangewezen plek op de buitenverpakking wanneer u de spuit uit de koelkast heeft gehaald.
- Nadat u de injectieflacon uit de koelkast of geïsoleerde tas heeft gehaald moet u deze binnen 14 dagen gebruiken.
- Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de oplossing in de injectieflacon niet helder is, verkleurd is of deeltjes bevat, of als een onderdeel van de injectieflacon er beschadigd uitziet.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw zorgverlener is verantwoordelijk voor het op de juiste wijze weggooien van ongebruikt product. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is sarilumab. Elke injectieflacon bevat 200 mg sarilumab in 1,14 ml oplossing.

- De andere stoffen in dit middel zijn arginine, histidine, polysorbaat 20 (E 432), sucrose en water voor injectie.

Hoe ziet Kevzara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Kevzara is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie die wordt geleverd in een injectieflacon.

Elke injectieflacon bevat 1,14 ml oplossing. Kevzara is beschikbaar in een verpakking met 2 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

Genzyme Ireland Ltd
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford,
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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.
Tel: +39. 02 39394275

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

Norge
sanofi-aventis Norge AS

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.