

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Sarilumab é um anticorpo monoclonal, produzido em células de ovário de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

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

Kevzara 150 mg solução injetável

298-346 mmol/kg

Kevzara 200 mg solução injetável

306-371 mmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatoide

O Kevzara em combinação com metotrexato (MTX) está indicado para o tratamento da artrite reumatoide (AR) ativa moderada a grave em doentes adultos com uma resposta inadequada a, ou intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). O Kevzara

pode ser administrado como monoterapia em caso de intolerância ao MTX ou quando o tratamento com MTX seja inadequado (ver secção 5.1).

Polimialgia reumática

Kevzara está indicado para o tratamento da polimialgia reumática (PMR) em doentes adultos que tiveram uma resposta inadequada aos corticosteroides ou que tiveram uma recidiva durante a redução gradual dos corticosteroides.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser administrado e monitorizado por profissionais de saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da condição para a qual este medicamento se destina (ver secção 4.1). Os doentes devem receber o cartão do doente.

Posologia

Artrite reumatoide

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

Polimialgia reumática

A dose recomendada de sarilumab é de 200 mg uma vez a cada 2 semanas, administrada como injeção subcutânea, em combinação com um ciclo de redução gradual de corticosteroides sistémicos, após o qual o sarilumab pode ser continuado em monoterapia.

Estão disponíveis dados de doentes que foram tratados até 1 ano. Por conseguinte, o tratamento para além das 52 semanas deve ser orientado pela atividade da doença, critério do médico e escolha do doente.

Modificação da dose

Artrite reumatoide

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

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

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

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

Tabela 1: Modificações da dose recomendadas em caso de neutropenia, trombocitopenia ou aumento das enzimas hepáticas para artrite reumatoide (ver secções 4.4 e 4.8):

Contagem absoluta de neutrófilos reduzida (ver secção 5.1)	
Valor laboratorial (células $\times 10^9/l$)	Recomendação
CAN superior a 1	Manter a dose atual de sarilumab.
CAN 0,5-1	Suspender o tratamento com sarilumab até $>1 \times 10^9/L$. Pode então retomar-se o tratamento com sarilumab 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
CAN inferior a 0,5	Descontinuar o tratamento com sarilumab.

Contagem de plaquetas reduzida	
Valor laboratorial (células $\times 10^3/\mu l$)	Recomendação
50 a 100	Suspender o tratamento com sarilumab até $>100 \times 10^3/\mu L$. Pode então retomar-se o tratamento com sarilumab 150 mg a cada 2 semanas, aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
Menos de 50	Se confirmado em testes repetidos, descontinuar o tratamento com sarilumab.

Anomalias nas enzimas hepáticas	
Valor laboratorial	Recomendação
ALT >1 a $3 \times$ Limite superior do normal (LSN)	Ponderar uma modificação clinicamente adequada da dose de DMARDs ou agentes imunomoduladores concomitantes.
ALT >3 a $5 \times$ LSN	Suspender o tratamento com sarilumab até $<3 \times$ LSN. Pode então retomar-se o tratamento com sarilumab 150 mg a cada 2 semanas e aumentando para 200 mg a cada 2 semanas conforme clinicamente adequado.
ALT $>5 \times$ LSN	Descontinuar o tratamento com sarilumab.

Polimialgia reumática (PMR)

Alterações laboratoriais: Descontinuar sarilumab em doentes com PMR que desenvolvam as seguintes alterações laboratoriais (ver secção 4.4 e 5.1):

- neutropenia (CAN inferior a $1 \times 10^9/l$ no fim do intervalo posológico)
- trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3/\mu l$)
- Elevações de AST ou ALT (3 vezes acima do LSN)

Não foram estudadas alterações posológicas em doentes com PMR com estas condições. Para os critérios de início do tratamento, consultar a posologia para PMR.

Dose em falta

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

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Idosos

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de sarilumab seringa pré-cheia e caneta pré-cheia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados.

Modo de administração

Via subcutânea.

Os locais de injeção (abdómen, coxa e parte superior do braço) devem ser alternados em cada injeção. Sarilumab não deve ser injetado em pele sensível, lesionada ou que apresente hematomas ou cicatrizes.

Seringa pré-cheia e caneta pré-cheia

O conteúdo total (1,14 ml) da seringa pré-cheia/caneta pré-cheia deve ser administrado como uma injeção subcutânea.

Para a seringa pré-cheia/ caneta pré-cheia, o doente pode autoinjetar Sarilumab ou o cuidador do doente pode administrar sarilumab, caso o profissional de saúde que os acompanha decida que é a opção adequada. Antes da utilização de sarilumab, os doentes e/ou os cuidadores deverão receber formação adequada sobre a preparação e a administração de sarilumab.

A seringa ou caneta pré-cheia não foi estudada em doentes pediátricos.

O folheto informativo contém instruções detalhadas sobre a administração deste medicamento.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções graves

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

Sarilumab não deve ser administrado a doentes com infeção ativa, incluindo infeções localizadas. Os riscos e os benefícios devem ser considerados antes de começar o tratamento em doentes com:

- infeção crónica ou recorrente;
- antecedentes de infeções graves ou oportunistas;
- infeção por VIH;
- condições subjacentes que os possam predispor a infeções;
- que tenham estado expostos à tuberculose; ou
- que tenham vivido em, ou viajado para zonas de tuberculose endémica ou micoses endémicas.

O tratamento com sarilumab deve ser suspenso se um doente desenvolver uma infeção grave ou uma infeção oportunista. Assim que a infeção esteja controlada, o tratamento com sarilumab pode ser reiniciado à consideração do profissional de saúde.

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

Foram notificadas infeções graves e, por vezes, fatais devido a patogénios bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virais e outros patogénios oportunistas em doentes tratados com agentes imunossuppressores. As infeções graves mais frequentemente observadas com sarilumab em doentes com AR incluíam pneumonia e celulite (ver secção 4.8). Entre as infeções oportunistas, foram notificadas com sarilumab em AR tuberculose, candidíase e pneumocistose. Em alguns doentes com AR com tuberculose concomitante, foram observadas infeções disseminadas, e não localizadas, a maioria dos quais estavam a ser tratados concomitantemente com imunossuppressores, como MTX ou corticosteroides, os quais podem aumentar o risco de infeções.

Tuberculose

Antes de iniciarem o tratamento com sarilumab, os doentes devem ser avaliados quanto a fatores de risco de tuberculose e testados quanto à presença de infeção latente. Os doentes com tuberculose latente ou ativa devem ser tratados com antimicobacterianos padrão antes de iniciarem o tratamento. A instituição de terapêutica para a tuberculose deve ser considerada antes de iniciar o tratamento em doentes com antecedentes médicos prévios de tuberculose latente ou ativa para os quais não seja possível confirmar a realização de um curso de tratamento para a tuberculose adequado, bem como para os doentes com teste negativo para tuberculose latente, mas que apresentem fatores de risco de infeção por tuberculose. Os profissionais de saúde devem ser lembrados para o risco de resultados falsos negativos da tuberculina cutânea e do interferão-gama da tuberculose no sangue, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos. Ao ponderar uma terapêutica para a tuberculose, poderá ser adequado consultar um médico com experiência em tuberculose.

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

Reativação viral

Foi notificada reativação viral com terapêuticas imunossupressoras biológicas. Foram observados casos de herpes zoster em estudos clínicos com sarilumab (ver secção 4.8). Nos estudos clínicos não foram relatados casos de reativação por hepatite B; foram, no entanto, excluídos os doentes em risco de reativação.

Parâmetros laboratoriais

Número de neutrófilos

O tratamento com sarilumab foi associado a uma maior incidência de redução da CAN (ver secção 4.8). A redução da CAN não foi associada a uma maior incidência de infeções, incluindo infeções graves.

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

Número de plaquetas

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

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

Enzimas hepáticas

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

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

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

Anomalias lipídicas

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

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

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

Perfuração gastrointestinal e diverticulite

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal e diverticulite em associação com sarilumab. Foi notificada perfuração gastrointestinal em doentes com ou sem diverticulite. Os doentes que apresentem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite, como dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e/ou alteração inexplicável dos hábitos intestinais com febre, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce da diverticulite, que pode estar associada a perfuração gastrointestinal. Sarilumab deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de ulceração intestinal ou diverticulite. (ver secção 4.8).

Malignidades

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

Reações de hipersensibilidade

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

Compromisso hepático

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

Vacinas

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

Risco cardiovascular

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

Polissorbato 20 (E432)

Este medicamento contém 2,28 mg de polissorbato 20 em cada 1,14 ml de solução injetável, o que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Deve ter-se especial atenção em doentes que iniciem o tratamento com sarilumab enquanto submetidos a uma terapêutica com substratos do CYP3A4 (ex. contraceptivos orais ou estatinas), já que sarilumab pode inverter o efeito inibitório da IL-6 e repor a atividade do CYP3A4, conduzindo a uma menor exposição e uma menor atividade do substrato do CYP3A4 (ver secção 5.2). Não foi estudada a interação de sarilumab com substratos de outros CYPs (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

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

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

Sarilumab não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija o tratamento com sarilumab.

Amamentação

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

Uma vez que as IgG1 são excretadas no leite humano, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com sarilumab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes com AR (n=661) e PMR (n=59) são neutropenia (14,3%), infeções do trato respiratório superior (6,8%), elevação da ALT (6,3%), infeções do trato urinário (5,3%), e eritema no local de injeção (5,0%). As reações adversas graves mais frequentes são infeções (3,1%) (ver secção 4.4).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas listadas na tabela foram notificadas em ensaios clínicos controlados. A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas em doentes com AR e PMR

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores
		Infeção das vias urinárias
		Herpes oral
		Celulite
		Pneumonia
	Pouco frequentes	
		Nasofaringite
		Diverticulite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia*
	Frequentes	
		Leucopenia*
		Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipertrigliceridemia
		Hipercolesterolemia
Doenças gastrointestinais	Raros	Perfuração gastrointestinal
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Transaminases aumentadas

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Eritema no local da injeção
		Prurido no local da injeção

*No estudo SAPHYR, as RAM notificadas em doentes com PMR são neutropenia, leucopenia e prurido no local da injeção

Descrição de reações adversas selecionadas

Artrite reumatoide

Infeções

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

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

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

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

Perfuração gastrointestinal

Foi notificada perfuração gastrointestinal em doentes com e sem diverticulite. A maioria dos doentes que desenvolveu perfurações gastrointestinais estava a tomar concomitantemente medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides ou MTX. Desconhece-se o contributo destes medicamentos concomitantes em associação com sarilumab no desenvolvimento de perfurações gastrointestinais (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

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

Reações no local da injeção

Na população controlada por placebo, foram relatadas reações no local da injeção em 9,5%, 8% e 1,4% dos doentes tratados com sarilumab 200 mg, 150 mg e placebo, respetivamente. Estas reações no local da injeção (incluindo eritema e prurido) foram de gravidade ligeira a moderada na maioria dos doentes (99,5%, 100% e 100%, para sarilumab 200 mg, 150 mg e placebo, respetivamente). Dois doentes tratados com sarilumab (0,2%) descontinuaram o tratamento devido a reações no local da injeção.

Valores laboratoriais anómalos

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

Contagem absoluta de neutrófilos

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

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

Número de plaquetas

Ocorreram reduções dos números de plaquetas abaixo de $100 \times 10^3/\mu l$ em 1,2% e 0,6% dos doentes dos grupos de 200 mg e 150 mg sarilumab + DMARDs, respetivamente, comparativamente com nenhum doente do grupo de placebo + DMARDs.

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

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

Enzimas hepáticas

As anomalias ao nível das enzimas hepáticas encontram-se resumidas na Tabela 3. Em doentes com enzimas hepáticas elevadas, a modificação do regime de tratamento, por exemplo a interrupção do tratamento ou a redução da dose, conduziu a uma redução ou à normalização das enzimas hepáticas (ver secção 4.2). Estas elevações não foram associadas a aumentos clinicamente relevantes da bilirrubina direta, nem foram associadas a evidências clínicas de hepatite ou insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Tabela 3: Incidência de anomalias ao nível das enzimas hepáticas em estudos clínicos controlados

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

Lípidos

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

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

Malignidades

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

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

Imunogenicidade

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

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

Na população com sarilumab em monoterapia, as observações foram consistentes com as da população tratada com sarilumab + DMARDs.

A formação de anticorpos antifármaco (AAF) poderá afetar a farmacocinética de sarilumab. Não se observou qualquer correlação entre o desenvolvimento de AAF e a perda de eficácia ou reações adversas.

Polimialgia reumática

A segurança do sarilumab foi estudada num estudo de Fase 3 (SAPHYR) em 117 doentes com PMR, dos quais 59 receberam sarilumab 200 mg por via subcutânea (ver secção 5.1). A duração total dos doentes-anos na população com PMR de sarilumab foi de 47,37 doentes-anos durante o estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, de 12 meses. Os dados de segurança estão disponíveis durante até 1 ano.

Infeções

No estudo SAPHYR, a proporção de doentes com infeções foi inferior no grupo de sarilumab 200 mg com redução gradual da dose de prednisona durante 14 semanas (37,3%) em comparação com o grupo de placebo com redução gradual da dose de prednisona durante 52 semanas (50,0%). Foram relatadas infeções graves em 3 (5,1%) doentes no grupo de sarilumab 200 mg com redução gradual da dose de prednisona durante 14 semanas (todos casos de infeções bacterianas) e 3 (5,2%) doentes no grupo de placebo com redução gradual da dose de prednisona durante 52 semanas (todos casos de infeção por COVID-19).

Anomalias laboratoriais

Número de neutrófilos

No estudo SAPHYR, ocorreram diminuições nas contagens de neutrófilos inferiores a $1 \times 10^9/l$ em 7 (12%) doentes no grupo do sarilumab, dos quais 2 (3,4%) foram graves (diminuição nas contagens de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$).

Enzimas hepáticas

No estudo SAPHYR, nenhum doente tratado com sarilumab tinha uma ALT ou AST superior a 3 vezes o limite superior do normal (LSN). No grupo do placebo, 2 doentes apresentaram elevações da ALT superiores a 3x LSN.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com o sarilumab.

Na população com PMR, 1 (1,8%) doente tratado com sarilumab 200 mg apresentou uma resposta persistente de anticorpos antimedicação (AAM) e nenhum dos doentes no grupo do placebo apresentou uma resposta AAM. Foi detetada uma resposta positiva no ensaio de anticorpos neutralizantes no doente com PMR com resposta AAF a 200 mg de sarilumab. Devido à baixa ocorrência de AAM, desconhece-se o efeito destes anticorpos na segurança e/ou eficácia do sarilumab.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do sarilumab seringa pré-cheia e caneta pré-cheia em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina.
Código ATC: L04AC14

Mecanismo de ação

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

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

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

monócitos e osteoclastos, o que conduz a inflamação sistémica, inflamação sinovial e erosão óssea em doentes com AR e APJ.

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

Efeitos farmacodinâmicos

Após a administração de uma dose única subcutânea (SC) de sarilumab 200 mg e 150 mg em doentes com AR, observou-se uma redução rápida dos níveis de PCR. Os níveis foram reduzidos até ao nível normal logo 4 dias após o início do tratamento. Após a administração de uma dose única de sarilumab, em doentes com AR, aCAN diminuiu até ao nadir entre 3 a 4 dias e, subsequentemente, recuperou em direção ao valor do início do estudo (ver secção 4.4). O tratamento com sarilumab gerou reduções do fibrinogénio e da amiloide A sérica, bem como aumentos da hemoglobina e da albumina sérica. O tratamento com sarilumab para doentes com PMR a tomar 200 mg uma vez a cada 2 semanas tem um efeito semelhante em comparação com doentes com AR nos perfis de biomarcadores de FD (PCR e CAN) ao longo do tempo.

Eficácia clínica

Artrite reumatoide (AR)

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

Estudos controlados com placebo

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

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

Resposta clínica

A Tabela 4 apresenta as percentagens de doentes tratados com sarilumab + DMARDs que alcançaram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 no MOBILITY e no TARGET. Em ambos os estudos, os doentes tratados com 200 mg ou 150 mg de sarilumab + DMARDs a cada duas semanas apresentaram na semana 24 taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70 mais elevadas comparativamente com os doentes tratados com placebo. Estas respostas persistiram ao longo de 3 anos de terapêutica num estudo de extensão aberto.

No MOBILITY, uma maior proporção de doentes tratados com sarilumab 200 mg ou 150 mg a cada duas semanas mais MTX alcançou a remissão, definida como uma classificação (DAS28-CRP) *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein* <2,6 comparativamente com placebo + MTX na semana 52. Os resultados do TARGET às 24 semanas foram semelhantes aos resultados do MOBILITY às 52 semanas (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resposta clínica nas semanas 12, 24 e 52 em estudos controlados por placebo, MOBILITY e TARGET

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

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

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

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

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

[‡] Parâmetro primário

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

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

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

Figura 1: Percentagem de resposta ACR20 por visita no MOBILITY

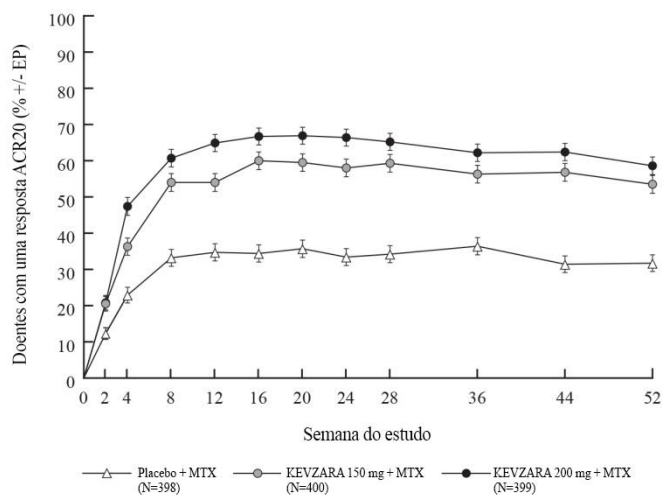
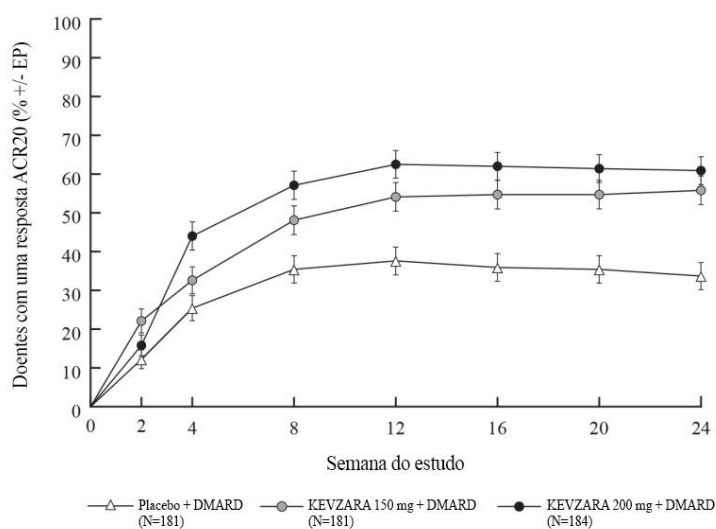


Figura 2: Percentagem de resposta ACR20 por visita no TARGET



Os resultados das componentes dos critérios de resposta ACR na semana 24 para o MOBILITY e o TARGET são apresentados na Tabela 5. Os resultados do MOBILITY às 52 semanas foram semelhantes aos resultados do TARGET às 24 semanas.

Tabela 5: Reduções médias desde o início do estudo até à semana 24 em componentes da classificação ACR

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

* q2w = a cada 2 semanas

[‡] EVA: Escala visual analógica

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

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

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

Resposta radiográfica

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

Ambas as doses de sarilumab + MTX foram superiores a placebo + MTX no que toca à variação da mTSS face ao início do estudo nas semanas 24 e 52 (ver Tabela 6). Comparativamente com o grupo de placebo, nos grupos de tratamento com sarilumab foi notificada uma menor progressão das classificações, tanto da erosão como do estreitamento do espaço articular, às 24 e às 52 semanas.

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

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

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

Tabela 6: Variação radiográfica média face ao início do estudo, nas semanas 24 e 52 no MOBILITY

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

* q2w=a cada duas semanas

† valor de p <0,001

†† valor de p <0,0001

‡ Parâmetro primário

Resposta de funcionamento físico

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

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

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

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

Resultados relatados pelo doente

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

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

Estudo controlado por comparador ativo

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

Sarilumab 200 mg foi superior ao adalimumab 40 mg na redução da atividade da doença e na melhoria do funcionamento físico, sendo que mais doentes alcançaram a remissão clínica no espaço de 24 semanas (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resultados de eficácia no MONARCH

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

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

Polimialgia reumática (PMR)

A eficácia e segurança do sarilumab foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (SAPHYR) em doentes com idade igual ou superior a 50 anos com PMR, diagnosticado de acordo com os critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism* (ACR/EULAR). Os doentes tiveram pelo menos um episódio de exacerbação inequívoca da PMR enquanto tentavam reduzir gradualmente os corticosteroides.

No estudo SAPHYR, os doentes com PMR ativa foram aleatorizados para receberem sarilumab 200 mg a cada duas semanas com um regime de redução gradual predefinido de 14 semanas de prednisona

(n=60) ou placebo a cada duas semanas com um regime de redução gradual predefinido de 52 semanas de prednisona (n=58). Um doente foi aleatorizado mas não tratado no braço de sarilumab 200 mg. O número de doentes que concluíram o período de tratamento do estudo foi de 42 (70%) e 36 (62,1%) no grupo do sarilumab e no grupo do placebo, respetivamente. Os doentes que apresentem uma exacerbação da doença ou que não consigam cumprir o calendário de redução gradual da prednisona atribuído podem receber corticosteroides como terapêutica de resgate.

Por conceção, a redução da prednisona nos braços de tratamento diferiu. A dose total cumulativa de corticosteroides equivalentes à prednisona no braço do sarilumab (mediana de 777 mg) foi inferior em comparação com o placebo (mediana de 2044 mg).

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes com remissão sustentada na Semana 52. A remissão sustentada foi definida como a obtenção de remissão da doença até à Semana 12, ausência de exacerbação da doença desde a Semana 12 até à Semana 52, redução sustentada da PCR (para <10 mg/l) desde a Semana 12 até à Semana 52 e adesão bem-sucedida à redução gradual da prednisona desde a Semana 12 até à Semana 52. Outros parâmetros de avaliação incluíram dose cumulativa total de corticosteroides ao longo de 52 semanas, tempo até à primeira exacerbação da PMR e resultados relatados pelo doente.

Resposta clínica

Uma maior proporção de doentes no braço de sarilumab atingiu a remissão sustentada na semana 52 em comparação com o braço de placebo (p=0,0193). Às 52 semanas, uma maior proporção de doentes no braço de sarilumab atingiu cada componente do parâmetro de avaliação de remissão sustentada em comparação com o placebo. A dose cumulativa de corticosteroides durante o período de tratamento de 52 semanas foi inferior no braço de sarilumab comparativamente com o placebo (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resposta clínica em adultos com PMR ativa (estudo SAPHYR)

			Placebo (N=58)	Sarilumab (N=60)	Valor de p vs. placebo
Remissão sustentada na Semana 52					
	Número de doentes com remissão sustentada	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)	
	Diferença de proporção (IC de 95%) vs. placebo			18,0 (4,15, 31,82)	0,0193
Componentes da remissão sustentada na Semana 52					
	Ausência de sinais e sintomas e PCR <10 mg/l (remissão da doença*) até à Semana 12	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)	NC†
	Ausência de exacerbação da doença‡ desde a Semana 12 até à Semana 52	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)	NC
	Redução sustentada da PCR (<10 mg/l) desde a Semana 12 até à Semana 52	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)	NC
	Adesão bem-sucedida à redução gradual da prednisona desde a Semana 12 até à Semana 52	n (%)	14(24,1)	30 (50,0)	NC

*A remissão da doença é definida como a resolução dos sinais e sintomas da PMR e normalização da PCR (<10 mg/l).

†NC: Não calculado

‡O agravamento é definido como a recorrência de sinais e sintomas atribuíveis à PMR ativa que requer um aumento da dose de corticosteroides, ou aumento da ESR atribuível à PMR ativa mais um aumento da dose de corticosteroides.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kevzara (sarilumab) em todos os subgrupos da população pediátrica na polimialgia reumática (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Artrite reumatoide

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

Absorção

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

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

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Após a última dose em estado estável de 150 mg e 200 mg de sarilumab, os tempos medianos até se alcançar uma concentração não detetável são de 30 e 49 dias, respetivamente. Os anticorpos monoclonais não são eliminados pelas vias renal ou hepática.

Linearidade/não linearidade

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

Interações com substratos do CYP450

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

Polimialgia reumática

As características farmacocinéticas do sarilumab subcutâneo em doentes submetidos a PMR foram determinadas utilizando uma análise farmacocinética da população, incluindo observações de C_{vale} dispersas recolhidas em 58 doentes submetidos a PMR tratados com administração subcutânea repetida de sarilumab 200 mg a cada duas semanas. Para este regime posológico, a média estimada (\pm DP) da AUC, C_{min} e C_{max} do sarilumab foram de 551 ± 321 mg.dia/l, $27,0 \pm 21,5$ mg/l e $46,5 \pm 23,0$ mg/l, respetivamente. PK sugerem que o tempo médio até ao estado estacionário em doentes com PMR é de aproximadamente 24 semanas. Houve acumulação de sarilumab após administração subcutânea, com um rácio de acumulação de 5-6 vezes, com base nas concentrações médias mínimas.

Populações especiais

Idade, sexo, etnia e peso corporal

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

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

celulares de tumores humanos demonstraram a inibição da ativação do STAT-3 e a inibição do crescimento tumoral em modelos animais com xenoinxertos de tumores humanos.

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Arginina
Polissorbato 20 (E432)
Sacarose
Água para soluções injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

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

3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As canetas pré-cheias e as seringas pré-cheias contêm uma solução de 1,14 ml numa seringa (vidro de tipo 1) equipada com uma agulha espiralada em aço inoxidável e um êmbolo com batente elastomérico.

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré cheia

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

Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Tamanhos das embalagens:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Depois de retirar a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia do frigorífico, deve aguardar-se até que fique à temperatura ambiente (<25°C), aguardando 30 minutos para a seringa pré-cheia ou 60 minutos para a caneta pré-cheia, conforme aplicável, antes de se injetar Kevzara.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após a utilização, a seringa pré-cheia/caneta pré-cheia deve ser colocada num recipiente resistente a perfuração e descartada, conforme exigido na regulamentação local.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

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

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

Data da primeira autorização: 23 de Junho de 2017

Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kevzara 175 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kevzara 175 mg/ml solução injetável

Cada ampola contém 270 mg de sarilumab em 1,54 ml de solução (175 mg/ml).

Sarilumab é um anticorpo monoclonal humano, produzido em células de ovário de hamster chinês através da tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

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

Kevzara 175 mg/ml solução injetável

306-371 mmol/kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite idiopática juvenil poliarticular

O Kevzara é indicado para o tratamento da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa (APJ; poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite prolongada) em doentes com idade igual ou superior a 2 anos, que tenham respondido inadequadamente à terapêutica anterior com DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs). Kevzara pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com MTX.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser administrado e monitorizado por profissionais de saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da condição para a qual este medicamento se destina (ver secção 4.1). Os doentes deverão receber o cartão do doente.

Posologia

APJ

A posologia recomendada em doentes com 2 ou mais anos de idade é de 4 mg/kg por via subcutânea uma vez de 2 em 2 semanas em doentes com peso entre 10 e menos de 30 kg ou 3 mg/kg por via subcutânea uma vez de 2 em 2 semanas em doentes com peso igual ou superior a 30 kg.

O sarilumab pode ser utilizado isoladamente ou em associação com o MTX.

O Sarilumab deve ser administrado por injeção subcutânea e a dose deve ser calculada com base no peso corporal do doente (kg) em cada administração. Uma alteração da dose deve basear-se apenas numa alteração consistente do peso corporal do doente ao longo do tempo (ver Tabela 1).

Os doentes devem ter um peso corporal mínimo de 10 kg quando recebem sarilumab.

Doentes que transitam de 4 mg/kg para 3 mg/kg administrados uma vez de 2 em 2 semanas

Para os doentes que recebem inicialmente a dose de 4 mg/kg e pesam entre 27,5 e <39,5 kg, o volume de injeção de 0,65 ml deve ser mantido até o doente atingir os 39,5 kg. Aos 39,5 kg, o doente deve fazer a transição para a dose de 3 mg/kg (ver Tabela 1).

A dose máxima é de 200 mg administrados uma vez de 2 em 2 semanas para os doentes com peso igual ou superior a 63 kg.

Tabela 1: Doses subcutâneas de sarilumab com base no intervalo de peso corporal

Peso corporal (kg)	Volume por injeção (ml)
Doentes com 10 a menos de 30 kg de peso (4 mg/kg q2w)	
≥10 e <12,5	0,25
≥12,5 e <14,5	0,30
≥14,5 e <16,5	0,35
≥16,5 e <19	0,40
≥19 e <21	0,45
≥21 e <23,5	0,50
≥23,5 e <25,5	0,55
≥25,5 e <27,5	0,60
≥27,5 e <30	0,65
Doentes com 30 kg ou mais de peso (3 mg/kg q2w)	
≥30 e <31	0,50
≥31 e <34	0,55
≥34 e <37	0,60
≥37 e <39,5	0,65
≥39,5 e <42,5	0,70
≥42,5 e <45	0,75
≥45 e <48,5	0,80
≥48,5 e <51,5	0,85
≥51,5 e <54,5	0,90
≥54,5 e <57	0,95
≥57 e <63	1,00
≥63	1,1

Tabela 2: Recomendação em caso de neutropenia, trombocitopenia ou elevações das enzimas hepáticas para a APJ (ver secções 4.4 e 4.8):

Contagem de neutrófilos absoluta baixa	
Valores laboratoriais (células x 10 ⁹ /L)	Recomendação
CAN maior que 1	Manter a dose atual de sarilumab.
<ul style="list-style-type: none"> CAN ≥ 0,5 - < 1 com ou sem infeção CAN < 0,5 sem infeção 	Suspender o tratamento com sarilumab até que haja avaliação da condição clínica.
CAN < 0,5 associada a infeção	Descontinuar o tratamento com sarilumab.
Contagem de plaquetas baixa	
Valores laboratoriais (células x 10 ³ /μL)	Recomendação
50 a 100	Suspender o tratamento com sarilumab até > 100 x 10 ³ /μL e até a situação clínica ser avaliada.
Menos de 50	Descontinuar o tratamento com sarilumab.
Anormalidades de enzimas hepáticas	

Valores laboratoriais	Recomendação
ALT > 1 a 3 x Limite Superior do Normal (LSN)	Considerar a modificação da dose clinicamente apropriada de MTX concomitante e/ou outros medicamentos.
ALT > 3 a 5 x LSN	Suspender o tratamento com sarilumab até < 3 x LSN e até a situação clínica ser avaliada.
ALT > 5 x LSN	Descontinuar o tratamento com sarilumab.

A redução da dose de sarilumab não foi estudada na população com APJ. A decisão de retomar ou descontinuar o sarilumab deve basear-se na avaliação médica de cada doente. Se apropriado, a dose concomitante de MTX e/ou outro tratamento deve ser alterada ou interrompida.

Dose esquecida

Se uma dose de sarilumab for esquecida e tiverem passado 3 dias ou menos desde a dose esquecida, a próxima dose deve ser administrada o mais rápido possível. A dose subsequente deve ser administrada no horário normal. Se já se passaram 4 dias ou mais desde a dose esquecida, a dose subsequente deve ser administrada no próximo horário regularmente programado, a dose não deve ser duplicada.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal leve a moderada. Sarilumab não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

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

Idosos

Não é necessário ajuste posológico em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e eficácia de sarilumab em crianças com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Via subcutânea.

Os locais de injeção (abdómen, coxa e braço) devem ser alternados a cada injeção. Sarilumab não deve ser injetado em pele sensível, danificada ou com hematomas ou cicatrizes.

Frasco

O frasco para injetáveis destina-se apenas à administração por um profissional de saúde. O frasco para injetáveis de 175 mg/ml é uma solução injetável pronta a utilizar que não necessita de ser diluída. Retire a dose do frasco para injetáveis com agulha e seringa estéreis. A agulha ou seringa não devem ser reutilizadas.

O conteúdo do frasco para injetáveis de sarilumab não deve ser misturado ou transferido para o conteúdo de outro frasco para injetáveis de sarilumab. O frasco é apenas para uso único. A porção não utilizada deve ser eliminada (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeções graves ativas (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Infeções graves

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

Sarilumab não deve ser administrado a doentes com infeção ativa, incluindo infeções localizadas. Os riscos e os benefícios devem ser considerados antes de começar o tratamento em doentes com:

- infeção crónica ou recorrente;
- antecedentes de infeções graves ou oportunistas;
- infeção por VIH;
- condições subjacentes que os possam predispor a infeções;
- que tenham estado expostos à tuberculose; ou
- que tenham vivido em, ou viajado para zonas de tuberculose endémica ou micoses endémicas.

O tratamento com sarilumab deve ser suspenso se um doente desenvolver uma infeção grave ou uma infeção oportunista. Assim que a infeção esteja controlada, o tratamento com sarilumab pode ser reiniciado à discrição do profissional de saúde.

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

Foram notificadas infeções graves e, por vezes, fatais devido a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virais e outros patógenos oportunistas em doentes tratados com agentes imunossuppressores incluindo sarilumab para AR. As infeções mais frequentemente observadas com sarilumab em doentes com AR incluíam pneumonia e celulite (ver secção 4.8). Entre as infeções oportunistas, foram notificadas com sarilumab em AR tuberculose, candidíase e pneumocistose. Em casos isolados, foram observadas infeções disseminadas, e não localizadas em pacientes que tomavam frequentemente imunossuppressores concomitantes, como MTX ou corticosteróides, que, além da AR, podem predispor-los a infeções.

Tuberculose

Antes de iniciarem o tratamento com sarilumab, os doentes devem ser avaliados quanto a fatores de risco de tuberculose e testados quanto à presença de infeção latente. Os doentes com tuberculose latente ou ativa devem ser tratados com antimicobacterianos padrão antes de iniciarem o tratamento. A instituição de terapêutica para a tuberculose deve ser considerada antes de iniciar o tratamento em doentes com antecedentes médicos prévios de tuberculose latente ou ativa para os quais não seja possível confirmar a realização de um curso de tratamento para a tuberculose adequado, bem como para os doentes com teste negativo para tuberculose latente, mas que apresentem fatores de risco de infeção por tuberculose. Os profissionais de saúde devem ser lembrados para o risco de resultados falsos negativos da tuberculina cutânea e do interferão-gama da tuberculose no sangue, especialmente em doentes gravemente doentes ou imunocomprometidos. Ao ponderar uma terapêutica para a tuberculose, poderá ser adequado consultar um médico com experiência em tuberculose.

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

Reativação viral

Foi notificada reativação viral com terapêuticas imunossupressoras biológicas. Foram observados casos de herpes zoster em estudos clínicos com sarilumab (ver secção 4.8). Nos estudos clínicos não foram relatados casos de reativação por hepatite B; foram, no entanto, excluídos os doentes em risco de reativação.

Parâmetros laboratoriais

Número de neutrófilos

O tratamento com sarilumab foi associado a uma incidência mais elevada de redução da CAN (ver secção 4.8). A redução da CAN não foi associada a uma maior incidência de infeções, incluindo infeções graves.

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

Número de plaquetas

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

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

Enzimas hepáticas

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

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

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

Anomalias lipídicas

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

aproximadamente 4 a 8 semanas após o início do tratamento com sarilumab e, em seguida, com intervalos de aproximadamente 6 meses.

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

Perfuração gastrointestinal e diverticulite

Foram notificados casos de perfuração gastrointestinal e diverticulite em associação com sarilumab. Foi notificada perfuração gastrointestinal em doentes com ou sem diverticulite. Os doentes que apresentem sintomas potencialmente indicativos de diverticulite, como dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e/ou alteração inexplicável dos hábitos intestinais com febre, devem ser avaliados prontamente para identificação precoce da diverticulite, que pode estar associada a perfuração gastrointestinal. Sarilumab deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de ulceração intestinal ou diverticulite. (ver secção 4.8).

Malignidades

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

Reações de hipersensibilidade

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

Compromisso hepático

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

Vacinas

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

Risco cardiovascular

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

Polissorbato 20 (E432)

Este medicamento contém 2,28 mg de polissorbato 20 em cada 1,14 ml de solução injetável, o que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Deve ter-se especial atenção em doentes que iniciem o tratamento com sarilumab enquanto submetidos a uma terapêutica com substratos do CYP3A4 (ex. contraceptivos orais ou estatinas), já que sarilumab pode inverter o efeito inibitório da IL-6 e repor a atividade do CYP3A4, conduzindo a uma menor exposição e uma menor atividade do substrato do CYP3A4 (ver secção 5.2). Não foi estudada a interação de sarilumab com substratos de outros CYPs (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 3 meses após o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

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

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

Sarilumab não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija o tratamento com sarilumab.

Amamentação

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

Uma vez que as IgG1 são excretadas no leite humano, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com sarilumab, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

População pediátrica

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular (APJ)

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns foram nasofaringite (36,6%), neutropenia (31,2%), infecção do trato respiratório superior (14,0%), eritema no local da injeção (9,7%), faringite (9,7%) e aumento da alanina aminotransferase (9,7%).

A reação adversa mais comum que resultou na descontinuação permanente da terapêutica com sarilumab foi neutropenia (5,4%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas listadas na tabela foram notificadas em ensaios clínicos controlados. A frequência de reações adversas listadas abaixo é definida de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas em pacientes com APJ que receberam pelo menos uma administração da dose recomendada de sarilumab

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecção das vias respiratórias superiores*
		Nasofaringite‡
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia†
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Reações no local de injeção††

* Inclui infecção do trato respiratório superior e infecção viral do trato respiratório superior

‡ Inclui nasofaringite e faringite

† Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos

†† Incluindo eritema no local da injeção, prurido no local da injeção, inchaço no local da injeção, hematomas no local da injeção, inflamação no local da injeção, reação no local da injeção, urticária no local da injeção, calor no local da injeção

Infecções

No estudo APJ, a taxa de infecções foi de 146,6 eventos por 100 doentes-ano. As infecções mais comuns observadas foram nasofaringite (36,6%) e infecções do trato respiratório superior (IVAS) (14,0%). A maioria dos eventos de nasofaringite e IVAS foram leves.

Reações no local da injeção

No estudo APJ, as reações no local da injeção (RIS) ocorreram em 13 (14,0%) doentes e a RIS mais frequentemente notificada foi eritema no local da injeção (9,7%). A maioria destes acontecimentos foram ligeiros e nenhuma das RLI exigiu a retirada do tratamento do doente ou a interrupção da dose.

Anormalidades laboratoriais

Contagem de neutrófilos

No estudo APJ, ocorreram reduções nas contagens de neutrófilos abaixo de $1 \times 10^9/L$ em 10/52 (19,2%) doentes com peso ≥ 30 kg e 20/41 (48,8%) pacientes com peso entre 10 e <30 kg. A frequência da diminuição da contagem de neutrófilos foi superior até à semana 12. A diminuição da CAN não foi associada à ocorrência de infeções, incluindo infeções graves.

Contagem de monócitos

No estudo de APJ, a diminuição na contagem de monócitos ocorreu em 4 (4,3%) doentes e foi de gravidade ligeira e não grave.

Enzimas hepáticas

No estudo de APJ, um (1,1%) doente apresentou ALT superior a 3 vezes o limite superior do normal (LSN). Nove (9,7%) doentes no geral tiveram aumento de ALT e a maioria foi de gravidade ligeira e todos não foram graves.

Lípidos

No estudo de APJ, foram observados níveis de triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ($1 \times$ LSN) num (1,1%) doente. No geral, três (3,2%) doentes apresentaram elevação nos triglicerídeos, e todos foram de gravidade ligeira e não graves. Não foram observadas alterações significativas na média de LDL, HDL ou colesterol total durante todo o período de tratamento de 156 semanas.

Imunogenicidade

Na população com APJ, 3 (4,3%) doentes tratados com a dose recomendada exibiram uma resposta de anticorpos antifármaco (AAF). Anticorpos neutralizantes foram detetados num doente com APJ com resposta AAF. Devido à baixa ocorrência de anticorpos antifármaco, o efeito dos anticorpos na segurança e/ou eficácia do sarilumab é desconhecido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, Código ATC: L04AC14

Mecanismo de ação

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

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

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

Eficácia clínica

Artrite poliarticular juvenil idiopática (APJ)

Os dados de eficácia e segurança de suporte foram avaliados em um estudo multicêntrico, aberto e de duas fases em doentes de 2 a 17 anos de idade com Artrite poliarticular juvenil idiopática (APJ) diagnosticada de acordo com os critérios de classificação do *American College Rheumatology* (ACR) que tinham uma resposta inadequada à terapêutica atual. Este estudo foi dividido numa porção de determinação do intervalo de dose e uma porção de confirmação. Três doses foram investigadas na fase principal de tratamento de 12 semanas da porção de determinação do intervalo de dose. Após a seleção da dose, os doentes foram inscritos para receber a dose recomendada [3 mg/kg a cada 2 semanas (q2w) em 42 doentes com peso ≥ 30 kg (Grupo A) e 4 mg/kg q2w em 31 doentes com peso ≥ 10 kg e < 30 kg (Grupo B)]. Um total de 101 doentes foram tratados, incluindo 73 doentes que receberam o regime posológico recomendado desde o início do estudo e 20 doentes que tiveram a dose alterada para a dose recomendada durante o estudo.

A eficácia do sarilumab em doentes pediátricos com APJ baseia-se na extrapolação farmacocinética (PK) e na eficácia estabelecida do sarilumab em doentes com AR. A extrapolação é ainda apoiada pela avaliação de eficácia que foi realizada e baseada na taxa de resposta JIA ACR 70 e 90, alteração da linha de base para *Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27* (JADAS) e proporção de doentes com remissão clínica. A eficácia foi avaliada até às 48 semanas nos 73 doentes que receberam a dose recomendada desde o início do estudo.

Destes 73 doentes, a duração média da doença no início do estudo e o JADAS-27 foram de 2,48 anos e 22,73, respetivamente. No início do estudo, 84,9% dos doentes receberam pelo menos um csDMARD (principalmente MTX), 13,7% receberam glicocorticoides sistémicos e 19,2% tiveram tratamento prévio com DMARDs biológicos (principalmente TNFi). Os doentes tratados apresentavam subtipos de APJ que, no início da doença, incluíam fator reumatoide positivo (17,8%), APJ poliarticular negativa (65,8%) ou APJ oligoarticular estendida (16,4%).

Resposta clínica

As respostas ACR da APJ foram observadas já na semana 2. A proporção de doentes com taxa de resposta ACR 70 da APJ foi de 76,7% e 87,7% na semana 12 e na semana 48, respetivamente, e a taxa de resposta ACR 90 da APJ foi de 42,5% e 69,9% na semana 12 e Semana 48, respetivamente.

A alteração em relação ao valor basal na PCR JADAS-27 foi de -17,46 na semana 12 e -20,75 na semana 48 para os doentes que receberam a dose recomendada. Na semana 48, 51,6% dos doentes que receberam a dose recomendada estavam em remissão (doença inativa de acordo com os critérios de Wallace durante 6 meses consecutivos).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kevzara (sarilumab) num ou mais subgrupos da população pediátrica na artrite idiopática crónica (incluindo artrite reumatoide, espondilartrite, artrite psoriática e artrite idiopática juvenil) (ver secção 4.2 para obter informações sobre uso pediátrico).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População pediátrica

Artrite poliarticular juvenil idiopática (APJ)

A farmacocinética do sarilumab em doentes com APJ foi caracterizada pela análise farmacocinética observada e populacional que incluiu 101 doentes pediátricos dos 2 aos 17 anos de idade que foram tratados com doses subcutâneas repetidas de sarilumab.

Para 3 mg/kg de sarilumab (doentes com peso corporal ≥ 30 kg) administrados a cada 2 semanas, a média estimada (\pm DP) da AUC, C_{\min} e C_{\max} do sarilumab no estado estacionário foi de 294 ± 148 mg.dia/L, $9,84 \pm 6,35$ mg/L e $29,2 \pm 15,0$ mg/L, respetivamente, por análise farmacocinética populacional.

Para 4 mg/kg de sarilumab (doentes com peso corporal de 10 a <30 kg) administrados a cada 2 semanas, a média estimada (\pm DP) da AUC, C_{\min} e C_{\max} do sarilumab no estado estacionário foi de 375 ± 102 mg.dia/L, $14,5 \pm 8,56$ mg/L e $37,3 \pm 8,10$ mg/L, respetivamente, por análise farmacocinética populacional.

Consistente com doentes adultos com AR, o sarilumab é eliminado por vias paralelas lineares e não lineares; em doentes com APJ, essas vias de eliminação paralelas resultam numa semi-vida inicial de 5 a 7 dias. O tempo para atingir o estado estacionário foi cerca de 10 semanas mais longo em comparação com doentes adultos com AR. Após a administração subcutânea na semana 48, a taxa de acumulação foi de aproximadamente 5 vezes com base nas concentrações mínimas médias observadas (11,6 mg/L e 14,2 mg/L) em comparação com a exposição a dose única (2,24 mg/L e 3,10 mg/L) durante 3 e 4 mg/kg q2w, respetivamente. As concentrações no estado estacionário estavam dentro da faixa de exposição em doentes adultos com AR após 200 mg a cada 2 semanas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Arginina
Polissorbato 20 (E432)
Sacarose
Água para soluções injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Kevzara 175 mg/ml solução injetável
2 anos

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kevzara 175 mg/ml solução injetável

O frasco para injetáveis (vidro tipo 1) contendo 1,54 ml de solução é fechado com rolhas de bromobutilo revestidas com ETFE e selado com um selo de alumínio com tampa amovível.

Tamanho de embalagens

- 2 frascos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

Cada frasco contém um excesso para garantir volume extraível suficiente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Após a utilização, a seringa deve ser colocada num recipiente resistente a perfuração e descartada, conforme exigido na regulamentação local.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/013

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

Data da primeira autorização: 23 de Junho de 2017

Data da última renovação: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nome e endereço do fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

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

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

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

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

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20 E432, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/009 1 seringa pré-cheia
EU/1/17/1196/001 2 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

KEVZARA 150 mg injetável
sarilumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20 E432, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 seringas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/010 1 seringa pré-cheia
EU/1/17/1196/003 2 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg seringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

KEVZARA 200 mg injetável
sarilumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20 E432, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 seringa pré-cheia
2 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/011 1 seringa pré-cheia
EU/1/17/1196/005 2 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR para EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)S****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 150 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

KEVZARA 150 mg injetável
sarilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20 E432, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável
1 caneta pré-cheia
2 canetas pré-cheias

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/012 1 caneta pré-cheia
EU/1/17/1196/007 2 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

KEVZARA 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

solução injetável

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

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea

Apenas para utilização única

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Abrir aqui

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

kevzara 200 mg caneta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

CANETA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

KEVZARA 200 mg injetável
sarilumab
Via subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,14 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM SECUNDÁRIA – APRESENTAÇÃO EM FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

KEVZARA 175 mg/ml solução injetável
sarilumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco contém 270 mg de sarilumab em 1,54 ml de solução (175 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, arginina, polissorbato 20 E432, sacarose, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

270 mg/1,54 ml
solução injetável
2 frascos

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Uma vez retirado do frigorífico, KEVZARA deve ser administrado no prazo de 14 dias e não deve ser conservado acima de 25 °C.

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

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

EU/1/17/1196/013

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Justificação para a não inclusão de Braille aceite

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

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

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

KEVZARA 175 mg/ml injetável
sarilumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

SC

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

270 mg/ 1,54 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

sarilumab

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Kevzara e para que é utilizado

O que é Kevzara

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

Para que é utilizado Kevzara

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

Poderá ajudá-lo :

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

O Kevzara é utilizado para tratar adultos com polimialgia reumática após terem sido utilizados corticosteroides e estes não terem funcionado bem ou se tiver uma recidiva enquanto diminui a dose de corticosteroides (redução gradual). O Kevzara pode ser utilizado isoladamente ou em conjunto com um medicamento chamado corticosteroide.

Como funciona o Kevzara

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara

Não utilize Kevzara:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

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

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

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

Cada vez que adquirir uma nova embalagem de Kevzara, é importante anotar o nome do medicamento, a data da administração e o número do lote (que está na embalagem após “Lote”) e guardar essas informações num local seguro.

Crianças e adolescentes

A seringa pré-cheia de Kevzara não foi estudada em crianças com 2 anos de idade ou mais com APJ e não se destina a ser utilizada em crianças.

Kevzara não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Kevzara não deve ser administrado a crianças com APJ que pesem menos de 10 kg.

Outros medicamentos e Kevzara

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

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

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

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

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

- estatinas, utilizadas para reduzir o nível de colesterol
- contraceptivos orais

- teofilina, utilizada no tratamento da asma
- varfarina, utilizada para prevenir a formação de coágulos sanguíneos.

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

Gravidez e amamentação

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

KEVZARA contém polissorbato 20

Este medicamento contém 2,28 mg de polissorbato 20 em cada 1,14 ml de solução injetável, o que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alergias conhecidas.

3. Como utilizar Kevzara

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

Doentes adultos

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

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

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

•

Aprender a utilizar a seringa pré-cheia

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

Se utilizar mais Kevzara do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose de Kevzara

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

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

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

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

Se parar de utilizar Kevzara

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeito indesejável grave

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Adultos

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

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

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

- diverticulite (uma doença que afeta o intestino normalmente com dor de estômago (abdominal), náusea e vômitos, febre, e obstipação ou com menos frequência, diarreia).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- perfuração no estômago ou intestinos (um buraco que se desenvolve na parede do intestino)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kevzara

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

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

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kevzara

- A substância ativa é sarilumab.
- Cada seringa pré-cheia contém 150 mg ou 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução
- Os outros componentes são arginina, histidina, polissorbato 20 (E432), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kevzara e conteúdo da embalagem

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

Cada seringa pré-cheia contém 1,14 ml de solução, para administração de uma só dose. Kevzara é disponibilizado em embalagens contendo 1 ou 2 seringas pré-cheias e numa embalagem múltipla que inclui 3 caixas, sendo que cada uma contém 2 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
França

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

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

+39. 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Telefon: 0800 04 36 996

Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

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.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Tel: 800 536389

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

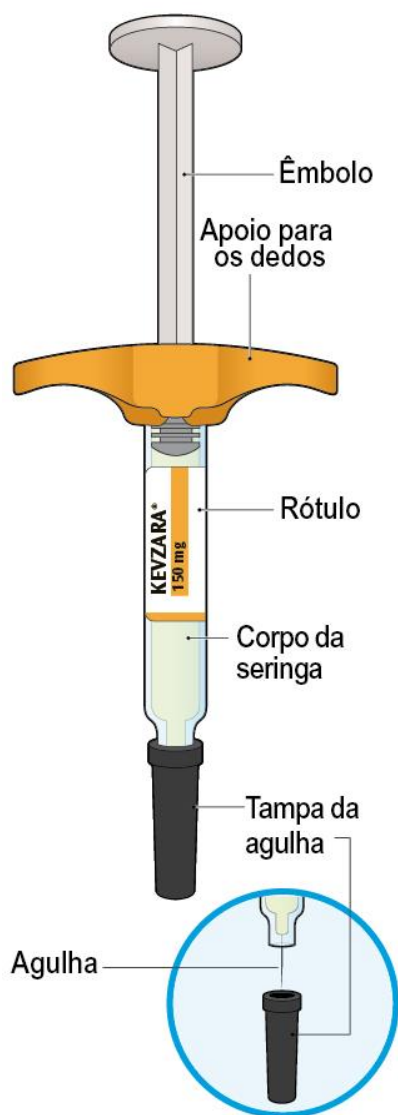
Este folheto foi revisto pela última vez em .

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

Kevzara 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia sarilumab

Instruções de utilização

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



Informação importante

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

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

O que deve fazer:

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

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

O que não deve fazer:

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

Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

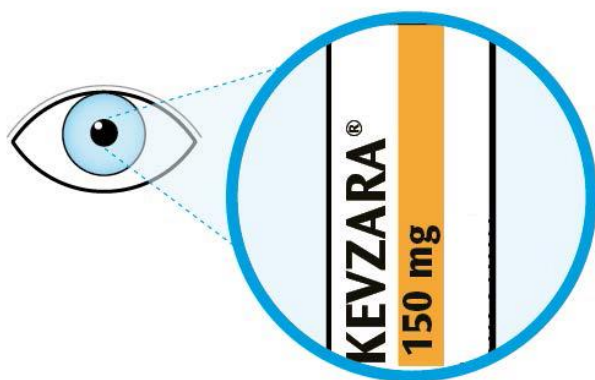
Passo A: Preparação para a injeção

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

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

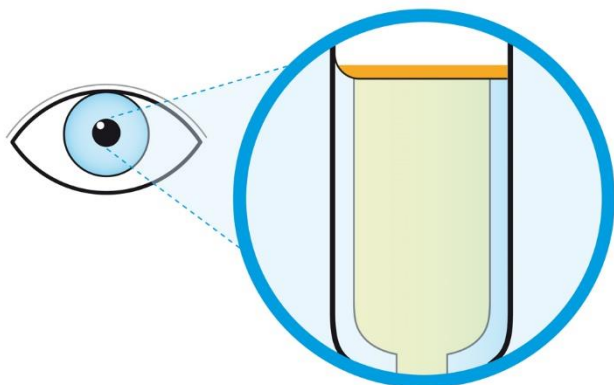
2. Consulte o rótulo.

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



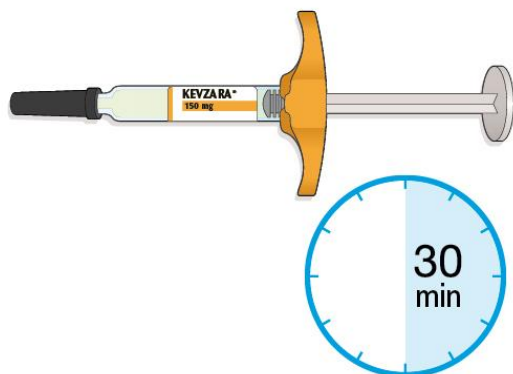
3. Observe o medicamento.

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



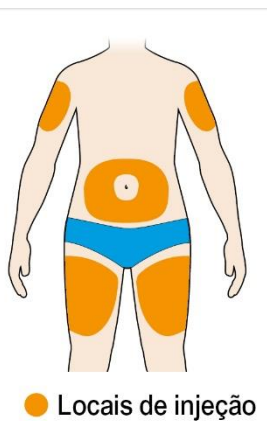
4. Pouse a seringa numa superfície plana e espere até que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 30 minutos.

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



5. Escolha o local da injeção.

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



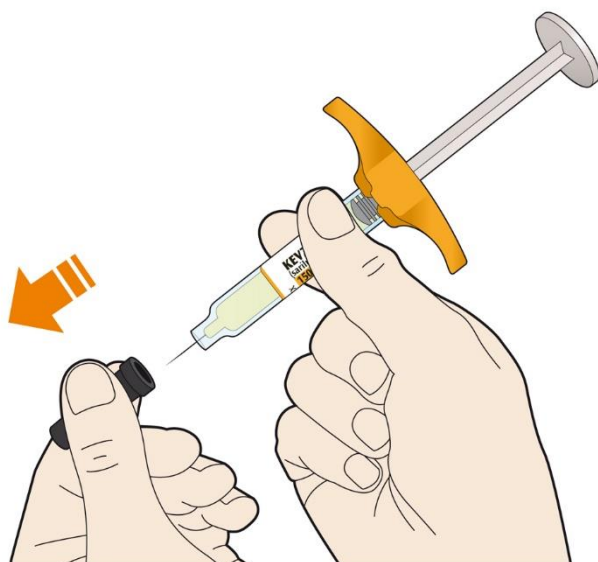
6. Prepare o local de injeção.

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

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

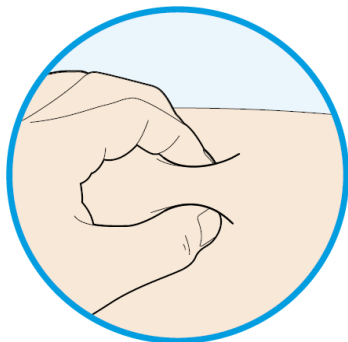
1. Retire a tampa de proteção da agulha.

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

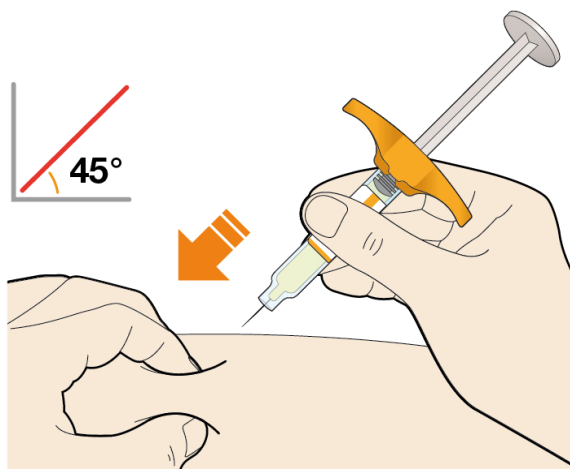


2. Faça uma prega na pele.

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

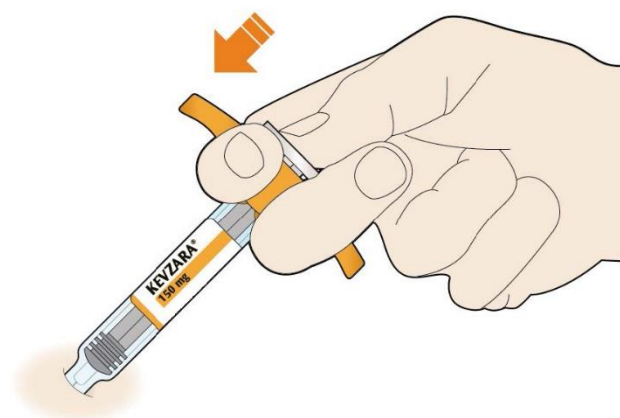


3. Insira a agulha na prega da pele, com um ângulo de aproximadamente 45°.



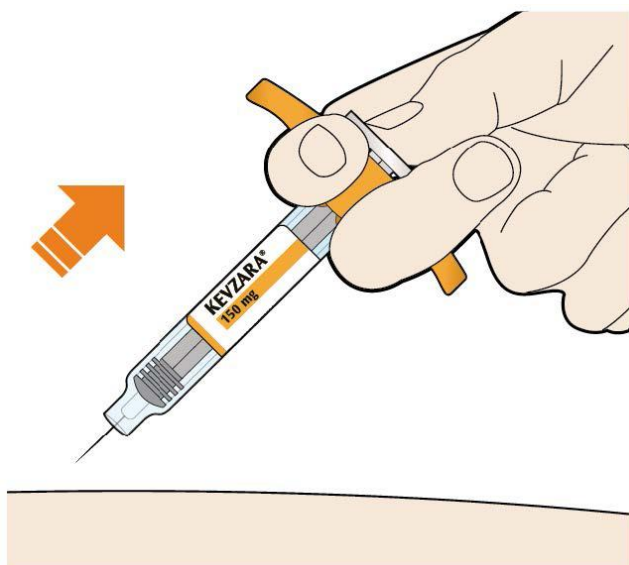
4. Empurre o êmbolo para baixo.

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



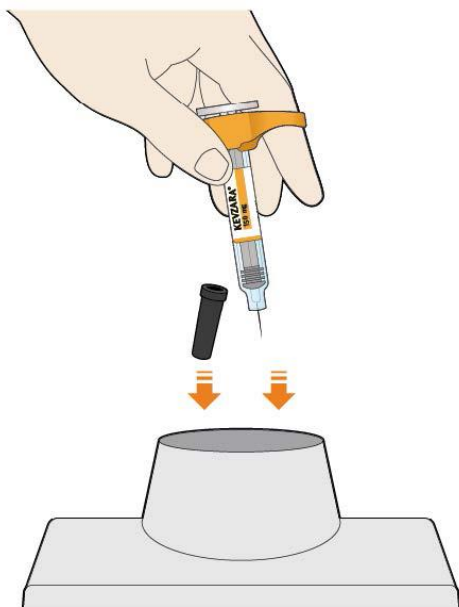
5. Antes de retirar a agulha, certifique-se de que a seringa está vazia.

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



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

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

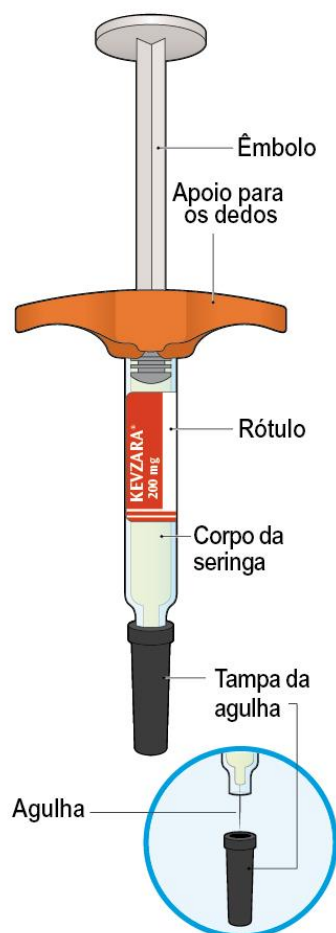


Kevzara 200 mg solução injetável em seringa pré-cheia

sarilumab

Instruções de utilização

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



Informação importante

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

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

O que deve fazer:

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

O que não deve fazer:

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

Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

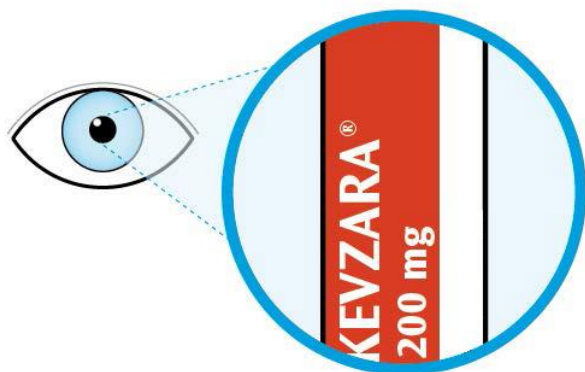
Passo A: Preparação para a injeção

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

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

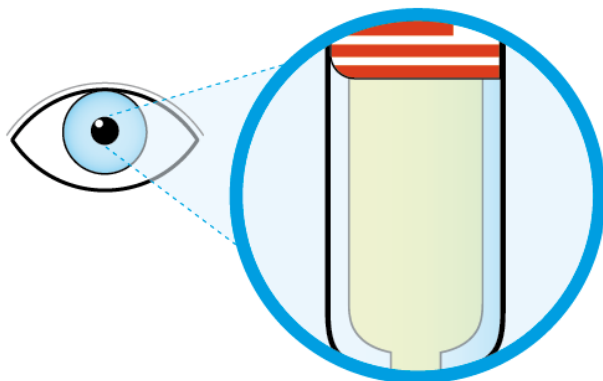
2. Consulte o rótulo.

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



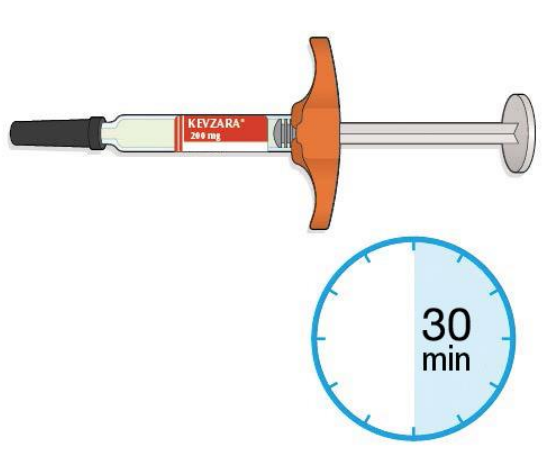
3. Observe o medicamento.

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



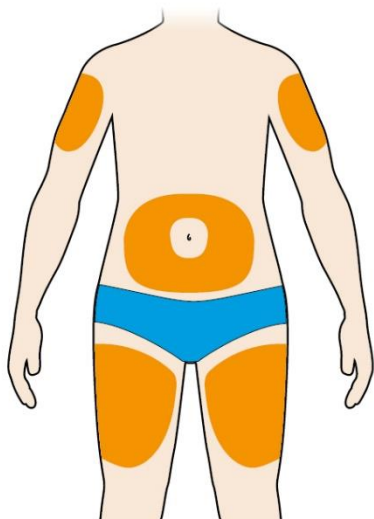
4. Pouse a seringa numa superfície plana e espere até que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 30 minutos.

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



5. Escolha o local da injeção.

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



● Locais de injeção

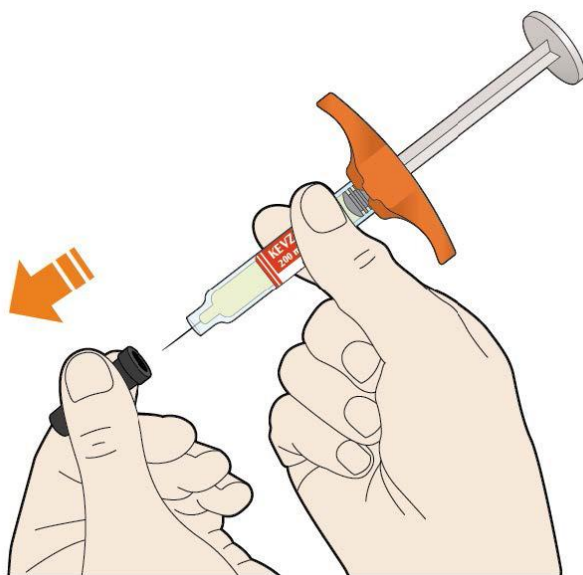
6. Prepare o local de injeção.

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

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

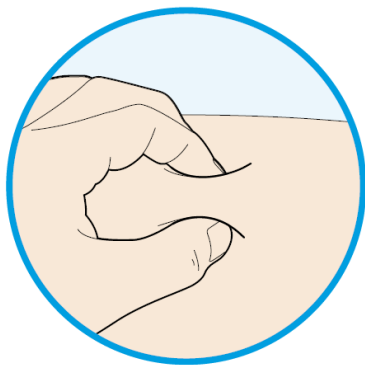
1. Retire a tampa de proteção da agulha.

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

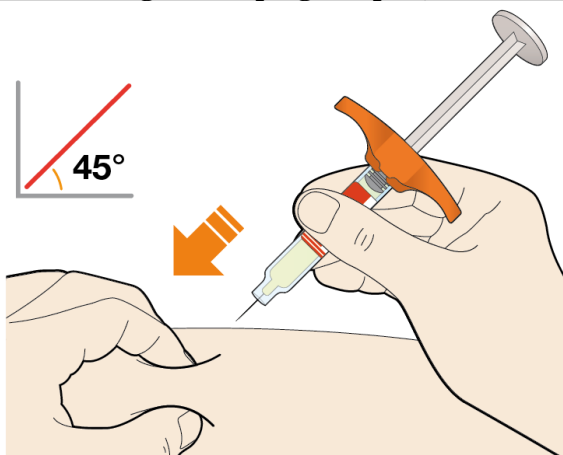


2. Faça uma prega na pele.

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

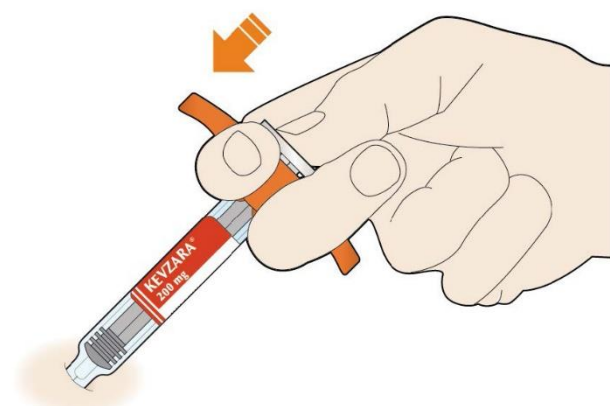


3. Insira a agulha na prega da pele, com um ângulo de aproximadamente 45°.



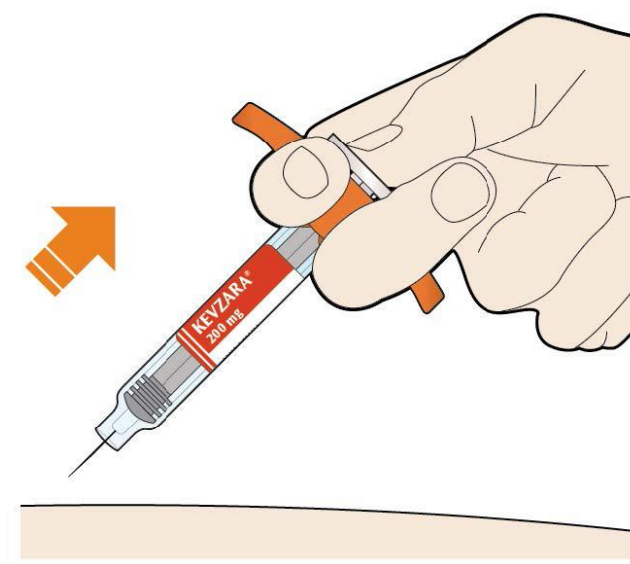
4. Empurre o êmbolo para baixo.

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



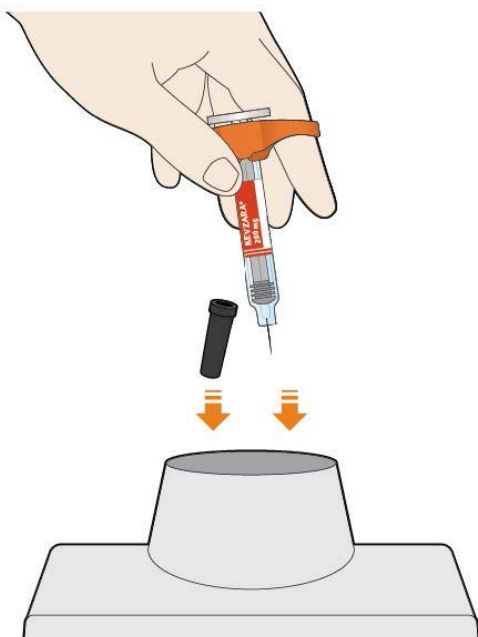
5. Antes de retirar a agulha, certifique-se de que a seringa está vazia.

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



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

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



Folheto informativo: Informação para o doente

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

sarilumab

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Kevzara e para que é utilizado

O que é Kevzara

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

Para que é utilizado Kevzara

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

Poderá ajudá-lo:

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

O Kevzara é utilizado para tratar adultos com polimialgia reumática após terem sido utilizados corticosteroides e estes não terem funcionado bem ou se tiver uma recidiva enquanto diminui a dose de corticosteroides (redução gradual). O Kevzara pode ser utilizado isoladamente ou em conjunto com um medicamento chamado corticosteroide.

Como funciona o Kevzara

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara

Não utilize Kevzara:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

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

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

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

Cada vez que adquirir uma nova embalagem de Kevzara, é importante que anote o nome do medicamento, a data da administração e o número do lote (que se encontra na embalagem depois de “Lote”) e guarde esta informação num local seguro.

Crianças e adolescentes

A caneta pré-cheia de Kevzara não foi estudada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos com APJ e não se destina a ser utilizada em crianças.

Kevzara não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Kevzara não deve ser administrado a crianças com APJ com peso inferior a 10 kg.

Outros medicamentos e Kevzara

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

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

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

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

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

KEVZARA contém polissorbato 20

Este medicamento contém 2,28 mg de polissorbato 20 em cada 1,14 ml de solução injetável, o que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alergias conhecidas.

3. Como utilizar Kevzara

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

Doentes adultos

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

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

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

Aprender a utilizar a caneta pré-cheia

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

Se utilizar mais Kevzara do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose de Kevzara

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

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

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

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

Se parar de utilizar Kevzara

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeito indesejável grave

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Adultos

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

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

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

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

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

- diverticulite (uma doença que afeta o intestino normalmente com dor de estômago (abdominal), náusea e vômitos, febre e obstipação ou com menos frequência, diarreia).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- perfuração no estômago ou intestinos (um buraco que se desenvolve na parede do intestino)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kevzara

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

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

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

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

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kevzara

- A substância ativa é sarilumab.
 - Cada caneta pré-cheia contém 150 mg ou 200 mg de sarilumab em 1,14 ml de solução
- Os outros componentes são arginina, histidina, polissorbato 20 (E 432), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kevzara e conteúdo da embalagem

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

Cada caneta pré-cheia contém 1,14 ml de solução, para administração de uma só dose. Kevzara é disponibilizado em embalagens contendo 1 ou 2 canetas e numa embalagem múltipla que inclui 3 caixas, sendo que cada uma contém 2 canetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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.
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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

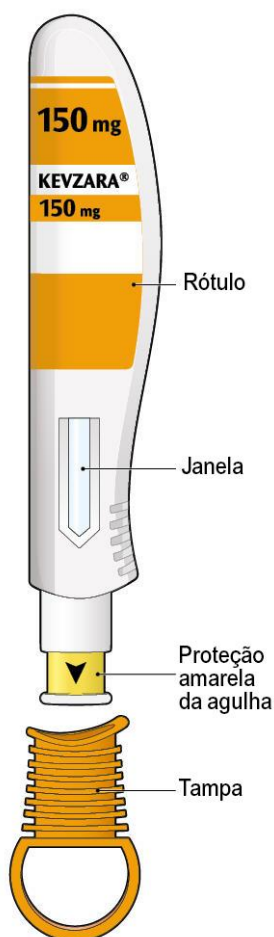
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Kevzara 150 mg solução injetável em caneta pré-cheia

sarilumab

Instruções de utilização

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



Informação importante

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

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

O que deve fazer:

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

- ✓ Mantenha a caneta fora da vista e do alcance das crianças.

O que não deve fazer:

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

Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

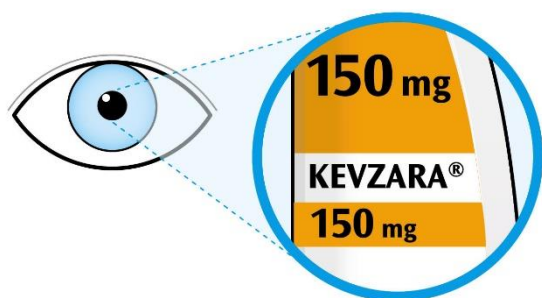
Passo A: Preparação para a injeção

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

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

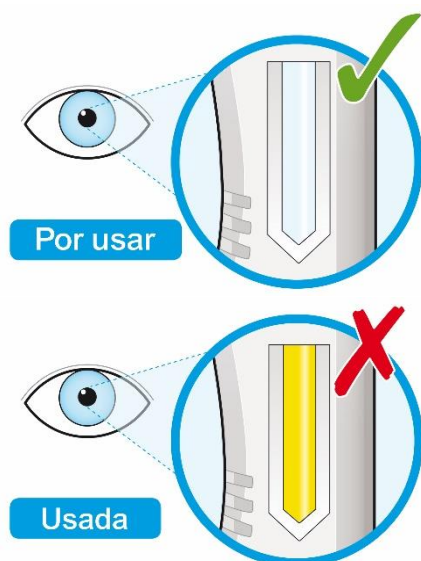
2. Consulte o rótulo.

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



3. Observe a janela.

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



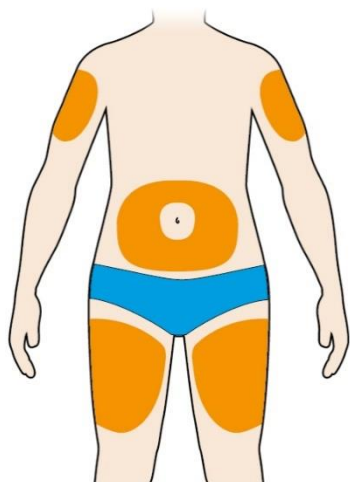
4. Pouse a caneta numa superfície plana e espere que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 60 minutos.

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



5. Escolha o local da injeção.

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



● Locais de injeção

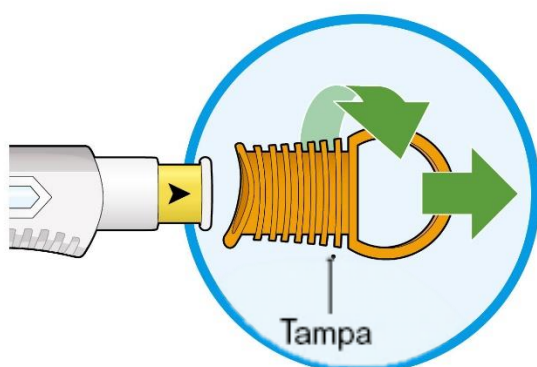
6. Prepare o local de injeção.

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

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

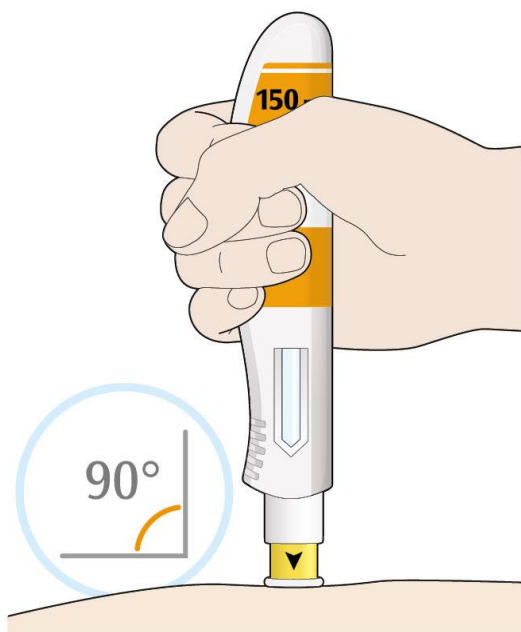
1. Torça ou puxe a tampa laranja.

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



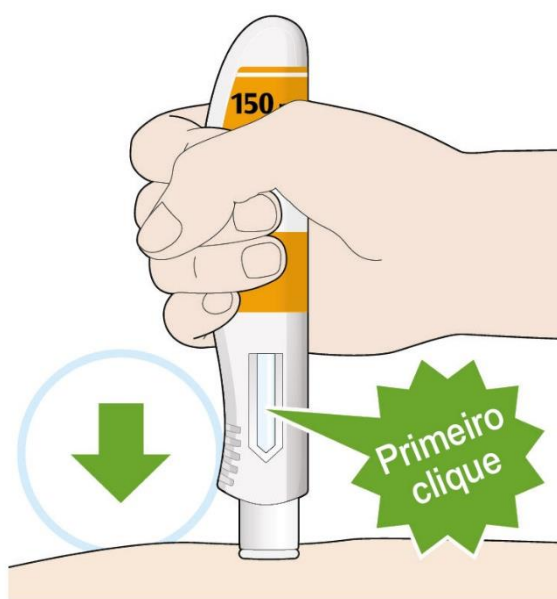
2. Encoste à pele a proteção amarela da agulha, com um ângulo aproximado de 90°.

- Certifique-se de que consegue ver a janela.



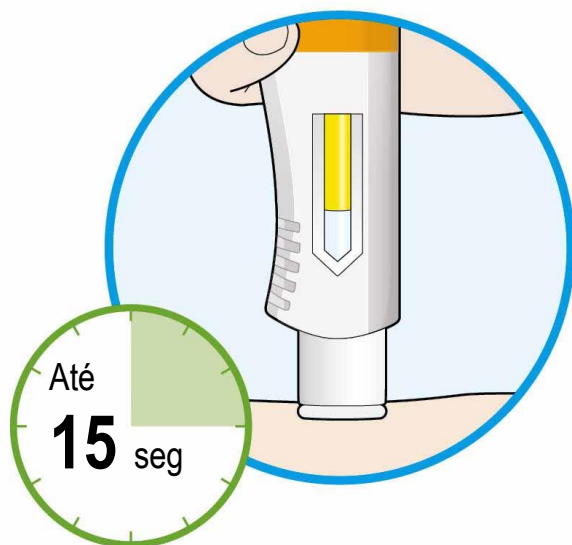
3. Empurre e segure firmemente a caneta contra a pele.

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



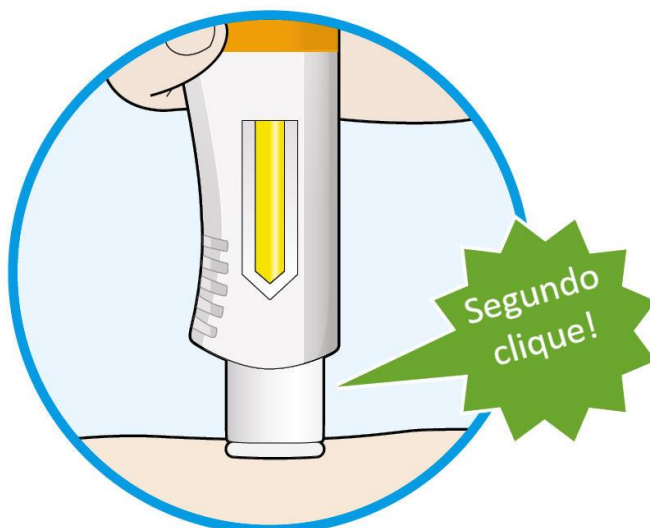
4. Continue a segurar firmemente a caneta contra a pele.

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



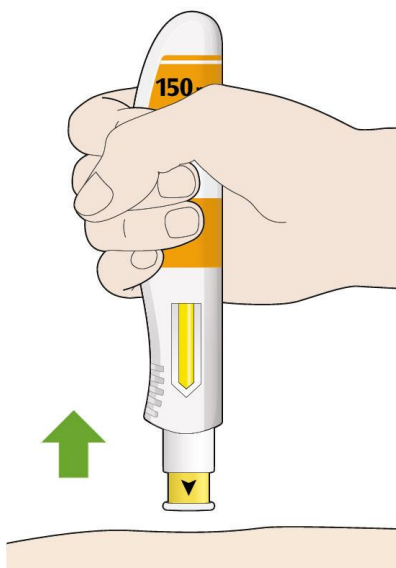
5. Ouvirá um segundo “clique”. Antes de retirar a caneta, verifique se toda a janela ficou amarela.

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



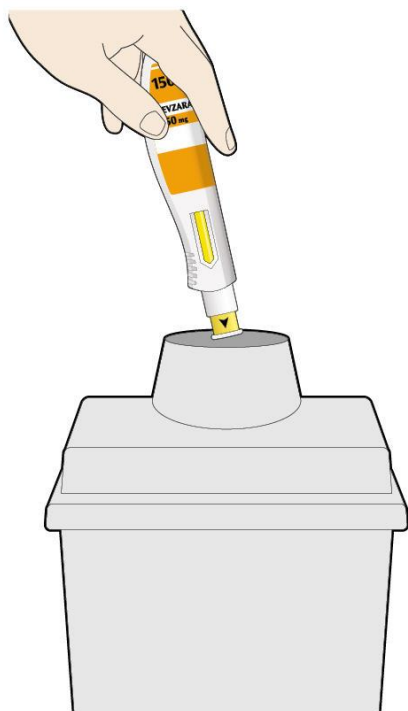
6. Retire a caneta da pele.

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



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

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

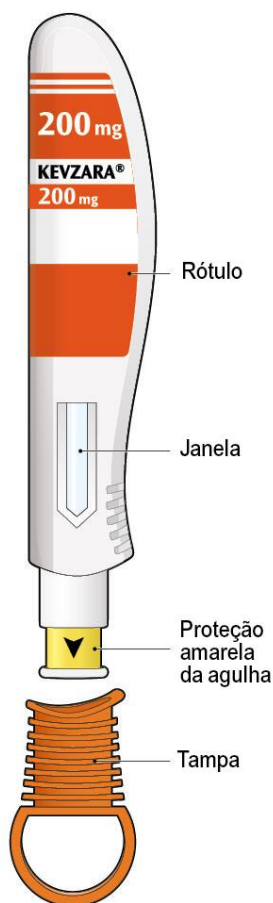


Kevzara 200 mg solução injetável em caneta pré-cheia

sarilumab

Instruções de utilização

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



Informação importante

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

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

O que deve fazer:

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

O que não deve fazer:

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

Se tiver alguma dúvida adicional, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

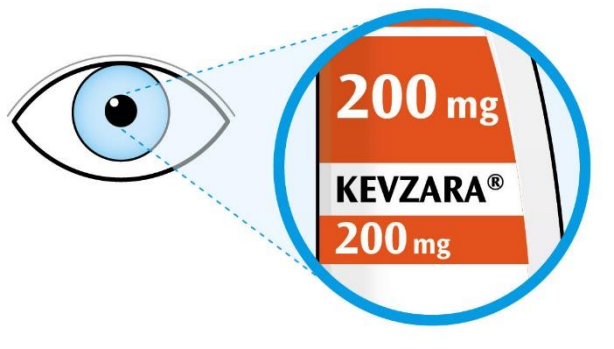
Passo A: Preparação para a injeção

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

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

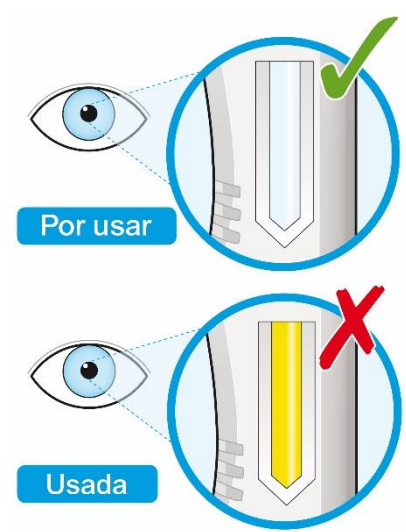
2. Consulte o rótulo.

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



3. Observe a janela.

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



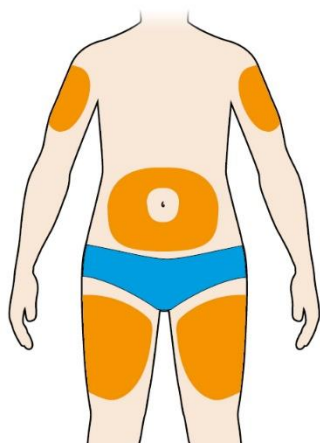
4. Pouse a caneta numa superfície plana e espere que aqueça até à temperatura ambiente (<25°C) durante pelo menos 60 minutos.

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



5. Escolha o local da injeção.

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



● Locais de injeção

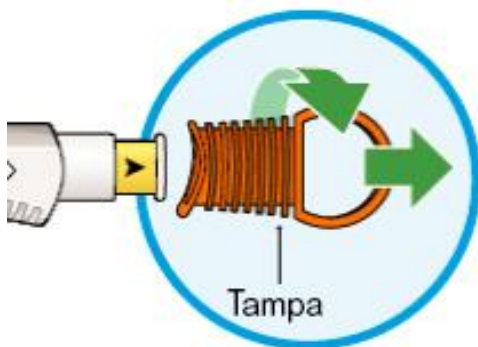
6. Prepare o local de injeção.

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

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

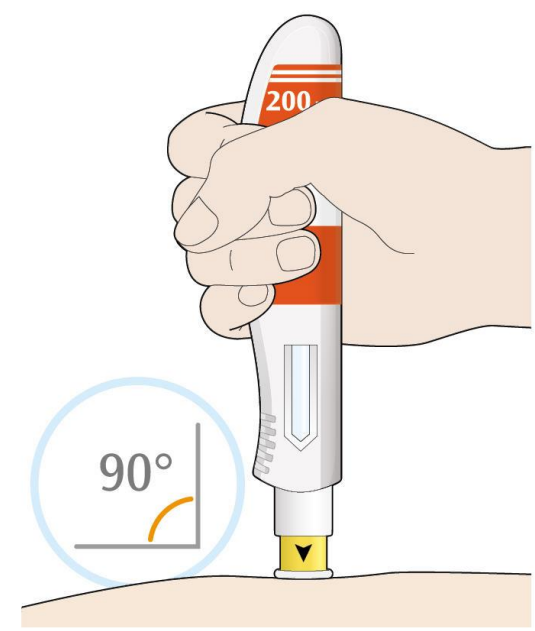
1. Torça ou puxe a tampa laranja.

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



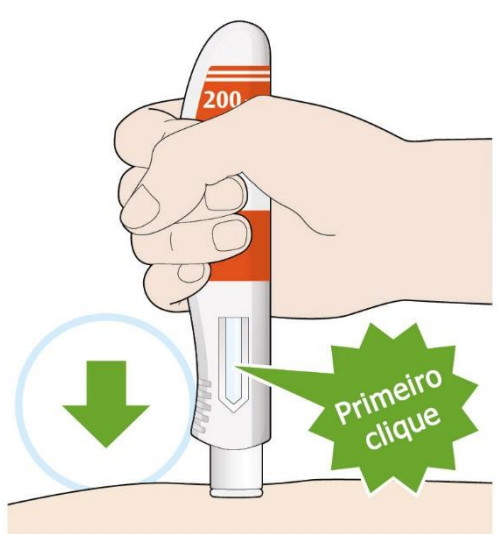
2. Encoste à pele a tampa amarela de proteção da agulha, com um ângulo aproximado de 90°.

- Certifique-se de que consegue ver a janela.



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

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



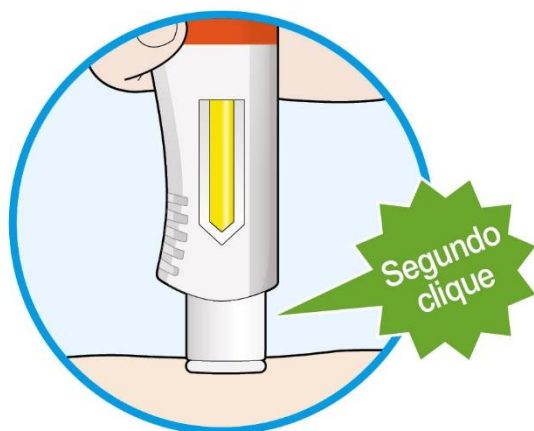
4. Continue a segurar firmemente a caneta contra a pele.

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



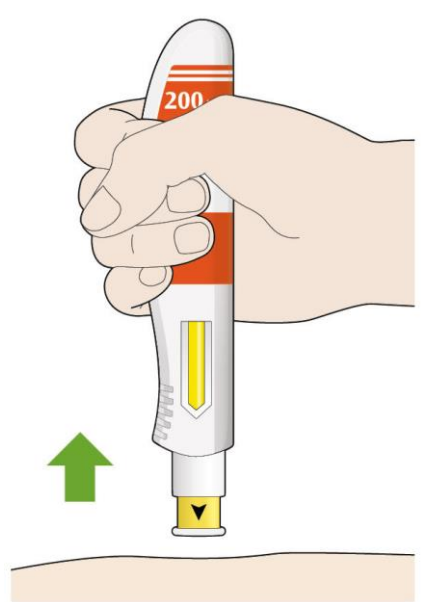
5. Ouvirá um segundo “clique”. Antes de retirar a caneta, verifique se toda a janela ficou amarela.

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



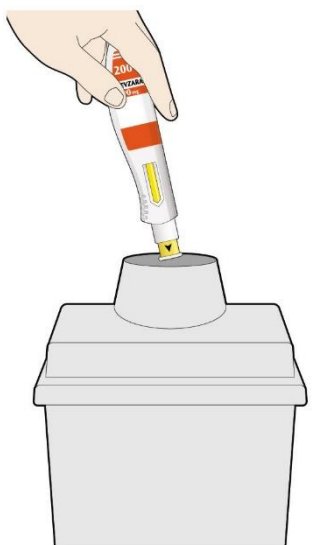
6. Retire a caneta da pele.

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



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

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



Folheto informativo: Informação para o doente

Kevzara 175 mg/ml solução injetável sarilumab

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Kevzara e para que é utilizado

O que é Kevzara

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

Para que é utilizado Kevzara

Kevzara é utilizado no tratamento de crianças com idade igual ou superior a 2 anos com artrite poliarticular juvenil idiopática ativa (APJ), caso a terapêutica anterior não tenha funcionado bem. Kevzara pode ser usado sozinho ou em conjunto com um medicamento chamado metotrexato.

Como funciona o Kevzara

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kevzara

Não utilize Kevzara:

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se:

- você ou a sua criança tiver qualquer infeção ou se contrair muitas infeções. O Kevzara pode reduzir a capacidade de o seu corpo combater as infeções o que significa que poderá ser mais provável contrair infeções ou agravar ainda mais a sua infeção.

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

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

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

Cada vez que adquirir uma nova embalagem de Kevzara, é importante que anote o nome do medicamento, a data da administração e o número do lote (que se encontra na embalagem depois de “Lote”) e guarde esta informação num local seguro.

Crianças e adolescentes

Kevzara não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade

Kevzara não deve ser administrado a crianças com APJ com peso inferior a 10 kg.

Outros medicamentos e Kevzara

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar (ou a sua criança se for ela o doente), tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Isto porque o Kevzara pode afetar o modo de funcionamento de alguns outros medicamentos. Além disso, alguns outros medicamentos podem afetar o modo como Kevzara funciona.

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

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

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

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

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

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

Gravidez e amamentação

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

- Não tome Kevzara se estiver grávida a não ser que o seu médico o recomende especificamente.
- Desconhecem-se os efeitos de Kevzara sobre o feto.

- Juntamente com o seu médico, deverão decidir se deverá utilizar Kevzara se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que a utilização de Kevzara venha a afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, se você ou a sua criança se sentir cansado ou indisposto após a utilização de Kevzara, você ou a sua criança não devem conduzir/andar de bicicleta nem utilizar máquinas.

KEVZARA contém polissorbato 20

Este medicamento contém 2,28 mg de polissorbato 20 em cada 1,14 ml de solução injetável, o que é equivalente a 2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou a sua criança tiver alergias conhecidas.

3. Como utilizar Kevzara

O tratamento deve ser iniciado por um médico experiente no diagnóstico e tratamento da APJ.

Crianças com APJ (com 2 ou mais anos)

A dose habitual de Kevzara depende do seu peso.

- Se pesar entre 10 e menos de 30 kg: a dose é de 4 mg por cada quilograma de peso corporal
- Se pesa 30 kg ou mais: a dose é de 3 mg por cada quilograma de peso corporal

A dose é calculada com base no seu peso corporal em cada administração.

Kevzara é administrado por injeção sob a pele (denominada injeção “subcutânea”).

Como o frasco de Kevzara será administrado

- Kevzara ser-lhe-á administrado por injeção sob a pele (denominada “injeção subcutânea”) por um profissional de saúde.
- A dose que lhe será administrada dependerá do seu peso corporal.

Se utilizar mais Kevzara do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar uma dose de Kevzara

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

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

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

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

Se parar de utilizar Kevzara

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeito indesejável grave

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

Outros efeitos indesejáveis

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

Crianças

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

- infecções nos seios nasais ou garganta, obstrução ou corrimento nasal e garganta inflamada (infecção das vias respiratórias superiores)
- Número de glóbulos brancos baixo, verificado por análises ao sangue
- reações no local da injeção (incluindo vermelhidão e comichão)

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

- anomalias em análises ao funcionamento do fígado (aumento da alanina aminotransferase)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kevzara

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

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

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

Não utilize este medicamento se a solução no interior do frasco estiver turva, descolorada ou se contiver partículas, ou se alguma parte do frasco apresentar danos.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kevzara

- A substância ativa é sarilumab.
 - Cada frasco contém 270 mg de sarilumab em 1,54 ml de solução
- Os outros componentes são arginina, histidina, polissorbato 20 (E 432), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Kevzara e conteúdo da embalagem

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

Cada frasco contém 1,54 ml de solução. Kevzara está disponível em embalagem com 2 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

Fabricante

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

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

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

Norge

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

Ελλάδα**Österreich**

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

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.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Este folheto foi revisto pela última vez em

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