ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Klarowny, jałowy roztwór, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, o pH około 6,0.

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań

298-346 mmol/kg

Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań

306-371 mmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Kevzara w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub z nietolerancją na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs, ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*). Produkt Kevzara może być stosowany w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy leczenie MTX jest niewystarczające (patrz punkt 5.1).

Polimialgia reumatyczna

Produkt leczniczy Kevzara jest wskazany w leczeniu polimialgii reumatycznej (PMR) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy lub u których wystąpił nawrót choroby podczas zmniejszania dawki kortykosteroidów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanu stanowiącego wskazanie do stosowania tego produktu leczniczego patrz punkt 4.1). Pacjenci muszą otrzymać kartę pacjenta.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zalecana dawka sarilumabu wynosi 200 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

Polimialgia reumatyczna
Zalecana dawka sarilumabu wynosi 200 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym, w skojarzeniu z kursem leczenia kortykosteroidami ogólnymi w zmniejszanych dawkach, po czym można kontynuować leczenie sarilumabem w monoterapii.

Dostępne są dane dotyczące pacjentów, którzy byli leczeni przez okres do 1 roku. Dlatego leczenie trwające dłużej niż 52 tygodnie powinno zależeć od aktywności choroby i być prowadzone wg uznania lekarza i wyboru pacjenta.

Modyfikacja dawki

Reumatoidalne zapalenie stawów
Zaleca się zmniejszenie dawki z 200 mg co 2 tygodnie do 150 mg co 2 tygodnie w celu kontrolowania neutropenii, małopłytkowości i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych..

Stosowanie sarilumabu musi zostać przerwane u pacjentów, u których rozwinie się ciężkie zakażenie, do chwili jego opanowania.

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych, tj. z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) mniejszą niż 2 x 10^9/l.

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą płytek krwi poniżej 150 x 10^3/µl.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki w przypadkach neutropenii, małopłytkowości lub zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (patrz punkty 4.4 i 4.8):

Zmniejszona bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (patrz punkt 5.1)	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki x 10^9/l)	**Zalecenie**
ANC powyżej 1	Utrzymać aktualną dawkę sarilumabu.
ANC 0,5–1	Przerwać stosowanie sarilumabu do chwili uzyskania wartości >1 x 10^9/l. Leczenie sarilumabem można następnie wznowić w dawce 150 mg co 2 tygodnie, którą można zwiększyć do 200 mg co 2 tygodnie, o ile to będzie uzasadnione klinicznie.
ANC poniżej 0,5	Przerwać leczenie sarilumabem.

Zmniejszona liczba płytek krwi	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki x 10^3/µl)	**Zalecenie**
od 50 do 100	Przerwać stosowanie sarilumabu do chwili uzyskania wartości >100 x 10^3/µl. Leczenie sarilumabem można następnie wznowić w dawce 150 mg co 2 tygodnie, którą można zwiększyć do 200 mg co 2 tygodnie, o ile to będzie uzasadnione klinicznie.
Mniej niż 50	Jeżeli wartość ta zostanie potwierdzona w powtórnym badaniu, przerwać leczenie sarilumabem.

Nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych	
Wynik badania laboratoryjnego	**Zalecenie**
AlAT (aminotrnsferaza alaninowa) > od 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Rozważyć właściwą klinicznie modyfikację dawki równocześnie stosowanych DMARDs lub leków immunomodulacyjnych.
AlAT > od 3 do 5 x GGN	Przerwać stosowanie sarilumabu do chwili uzyskania wartości < 3 x GGN. Leczenie sarilumabem można następnie wznowić w dawce 150 mg co 2 tygodnie, którą można zwiększyć do 200 mg co 2 tygodnie, o ile to będzie uzasadnione klinicznie.
AlAT > 5 x GGN	Przerwać leczenie sarilumabem.

Polimialgia reumatyczna (PMR)
Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych: Należy przerwać stosowanie sarilumabu u pacjentów z PMR, u których wystąpią następujące nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (*patrz punkty 4.4 i 5.1*):

- neutropenia (ANC poniżej 1 x 10^9/l pod koniec odstępu pomiędzy kolejnymi podaniami)
- małopłytkowość (liczba płytek krwi poniżej 100 x 10^3 µl)
- zwiększenie aktywności AspAT lub AlAT (3 razy powyżej GGN)

Nie badano modyfikacji dawkowania u pacjentów z PMR z tymi zaburzeniami. Kryteria rozpoczęcia leczenia opisano w punkcie dotyczącym dawkowania produktu leczniczego w leczeniu PMR.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki sarilumabu, jeśli od terminu jej przyjęcia upłynęły nie więcej niż 3 dni, należy jak najszybciej podać następną dawkę. Kolejną dawkę należy podać w zaplanowanym

terminie. Jeżeli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły 4 lub więcej dni, kolejną dawkę należy podać w zaplanowanym terminie, przy czym nie należy jej podwajać.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania sarilumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania sarilumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sarilumabu w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym u dzieci w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia (brzuch, udo i ramię). Sarilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Ampułko-strzykawka i wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
Całkowitą zawartość (1,14 ml) ampułko-strzykawki (ang. *pre-filled syringe*)/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (ang. *pre-filled pen*) należy podać we wstrzyknięciu podskórnym.

Pacjent może wstrzykiwać sarilumab w ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym samodzielnie lub może go podawać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania sarilumabu pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu.

Nie badano stosowania ampułko-strzykawki ani wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego u dzieci i młodzieży.
Szczegółowe instrukcje dotyczące podania tego produktu leczniczego znajdują się w ulotce dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń w trakcie leczenia sarilumabem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku ze względu na zwiększoną częstość występowania zakażeń w tej populacji.

Sarilumabu nie podawać pacjentom z czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko i korzyści u pacjentów:
- z przewlekłym lub nawrotowym zakażeniem;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- z zakażeniem wirusem HIV;
- z chorobami podstawowymi, które mogą zwiększać ich podatność na zakażenia;
- po kontakcie z gruźlicą; lub
- którzy mieszkali w obszarach lub podróżowali do obszarów endemicznej gruźlicy lub endemicznych mikoz.

Przerwać stosowanie sarilumabu, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Po opanowaniu zakażenia leczenie sarilumabem może zostać wznowione zgodnie z decyzją lekarza.

U pacjenta, u którego rozwinie się nowe zakażenie w trakcie leczenia, należy również wykonać bezzwłocznie pełne badania diagnostyczne właściwe dla osoby o obniżonej odporności; należy u niego wdrożyć właściwe leczenie przeciwdrobnoustrojowe i poddać ścisłej obserwacji.

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne odnotowywano ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, inwazyjne grzybicze, wirusowe lub powodowane przez inne oportunistyczne drobnoustroje chorobotwórcze. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zakażeń podczas stosowania sarilumabu u pacjentów z RZS należały zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych podczas stosowania sarilumabu z powodu RZS opisywano gruźlicę, kandydozę i pneumocystozę. U niektórych pacjentów z RZS ze współistniejącą gruźlicą zakażenia miały charakter raczej rozsiany niż miejscowy, przy czym większość pacjentów stosowała równocześnie leki immunosupresyjne, takie jak MTX lub kortykosteroidy, które mogą zwiększać ryzyko zakażeń.

Gruźlica
Przed rozpoczęciem leczenia sarilumabem u pacjentów należy przeprowadzić ocenę czynników ryzyka gruźlicy oraz badania w kierunku utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Pacjenci z utajoną lub czynną gruźlicą muszą odbyć standardowe leczenie przeciwprątkowe przed rozpoczęciem leczenia. Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie medycznym, u których nie można potwierdzić przeprowadzenia odpowiedniego kursu leczenia, a także u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy utajonej, jednak z czynnikami ryzyka zakażenia gruźliczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników badania skórnego na obecność tuberkuliny i badania krwi na obecność interferonu gamma gruźlicy (TB), zwłaszcza w przypadku pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Do podjęcia decyzji o ewentualnym zastosowaniu leczenia przeciwgruźliczego może być przydatna konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu gruźlicy.

Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku utajonego zakażenia gruźliczego przed rozpoczęciem leczenia.

Reaktywacja zakażeń wirusowych
Podczas stosowania immunosupresyjnych leków biologicznych opisywano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych. W badaniach klinicznych oceniających sarilumab obserwowano przypadki półpaśca (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych nie donoszono o żadnych przypadkach

reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, jednak pacjentów z grupy wysokiego ryzyka reaktywacji tej choroby wykluczano z udziału w tych badaniach.

Parametry laboratoryjne

Liczba granulocytów obojętnochłonnych
Leczenie sarilumabem wiązało się z większą częstością zmniejszenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC) (patrz punkt 4.8). Zmniejszeniu ANC nie towarzyszyła zwiększona częstość występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń.

- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych, tj. z ANC mniejszą niż 2 x 10^9/l. U pacjentów, u których ANC zmniejszy się do mniej niż 0,5 x 10^9/l, zaleca się przerwać stosowanie sarilumabu (patrz punkt 4.2).
- Liczbę granulocytów obojętnochłonnych należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Zalecane modyfikacje dawki zależne od ANC przedstawiono w punkcie 4.2.
- Na podstawie farmakodynamiki zmian ANC, w przypadku rozważania modyfikacji dawki należy korzystać z wyników uzyskanych pod koniec przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 5.1).

Liczba płytek krwi
Leczenie sarilumabem wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi w badaniach klinicznych. Zmniejszeniu liczby płytek krwi nie towarzyszyły epizody krwawienia (patrz punkt 4.8).

- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą płytek krwi poniżej 150 x 10^3/µl. U pacjentów, u których liczba płytek krwi zmniejszy się do mniej niż 50 x 10^3/µl, należy przerwać stosowanie sarilumabu.
- Liczbę płytek krwi należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Zalecane modyfikacje dawki zależne od liczby płytek krwi przedstawiono w punkcie 4.2.

Enzymy wątrobowe
Leczenie sarilumabem wiązało się z większą częstością zwiększenia aktywności aminotransferaz. W badaniach klinicznych zwiększenia te były przemijające i nie prowadziły do żadnego klinicznie widocznego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Podwyższoną częstość występowania i wielkość tych zwiększeń obserwowano, gdy w skojarzeniu z sarilumabem stosowano potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. MTX).

Nie zaleca się podejmowania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz AlAT lub AspAT ponad 1,5 x GGN. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności AlAT ponad 5 x GGN, należy przerwać stosowanie sarilumabu (patrz punkt 4.2).

Aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć wykonanie innych badań czynności wątroby, np. oznaczenie stężenia bilirubiny. Zalecane modyfikacje dawki zależne od stopnia zwiększenia aktywności aminotransferaz przedstawiono w punkcie 4.2.

Nieprawidłowe wartości stężenia lipidów
U pacjentów z przewlekłym zapaleniem stężenie lipidów może być zmniejszone. Leczenie sarilumabem wiązało się ze zwiększaniem wartości parametrów lipidowych, takich jak stężenie cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i (lub) triglicerydów (patrz punkt 4.8).
Parametry lipidowe należy ocenić około 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia sarilumabem, a następnie w około 6 miesięcznych odstępach.
Postępowanie u pacjentów powinno być zgodne z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Perforacja przewodu pokarmowego i zapalenie uchyłków jelitowych

Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego i zapalenia uchyłków jelitowych podczas stosowania sarilumabu. U pacjentów z zapaleniem uchyłków jelitowych lub bez zapalenia uchyłków jelitowych, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Pacjentów, u których pojawiły się objawy potencjalnie wskazujące na zapalenie uchyłków jelitowych, takie jak ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego i (lub) niewyjaśniona zmiana rytmu wypróżnień z towarzyszącą gorączką, należy bezzwłocznie poddać ocenie diagnostycznej w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków jelitowych, które może być związane z perforacją przewodu pokarmowego. Sarilumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z owrzodzeniem jelit lub zapaleniem uchyłków jelitowych w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Nowotwory złośliwe

Leczenie lekami immunosupresyjnymi może prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych. Wpływ leczenia sarilumabem na rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany, jednak opisywano ich występowanie w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano reakcje nadwrażliwości towarzyszące stosowaniu sarilumabu (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi z nich były: wysypka w miejscu wstrzyknięcia, wysypka i pokrzywka. Pacjentom należy zalecić, aby uzyskali natychmiastową pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy reakcji nadwrażliwości. W razie pojawienia się anafilaksji lub innej reakcji nadwrażliwości podawanie sarilumabu należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia sarilumabem u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Szczepienia

Należy unikać równoczesnego stosowania żywych szczepionek oraz żywych szczepionek atenuowanych w trakcie leczenia sarilumabem, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego takiego postępowania. Brak jest dostępnych danych na temat wtórnej transmisji zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów otrzymujących sarilumab. Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkim pacjentom zalecane jest zaktualizowanie wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Odstęp czasowy pomiędzy podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepienia w powiązaniu ze stosowaniem leków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U pacjentów z RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w związku z czym w ramach standardowej opieki nad tymi pacjentami należy dążyć do ograniczenia czynników ryzyka tych chorób (np. nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii).

Polisorbat 20 (E432)

Ten produkt leczniczy zawiera 2,28 mg polisorbatu 20 na 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej i porównań pomiędzy różnymi badaniami stwierdzono, że równoczesne podawanie metotreksatu (MTX) nie miało wpływu na ekspozycję na

sarilumab. Nie powinno dojść do zmiany ekspozycji na MTX w wyniku równoczesnego podawania sarilumabu; nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych. Nie badano stosowania sarilumabu w skojarzeniu z inhibitorami kinaz janusowych (JAK) czy biologicznymi DMARDs, takimi jak antagoniści czynnika nekrozy nowotworu (TNF, ang. *tumour necrosis factor*).

W różnych badaniach *in vitro* i w ograniczonej liczbie badań *in vivo* z udziałem ludzi wykazano, że cytokiny i modulatory cytokin mogą wpływać na ekspresję i aktywność swoistych enzymów (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) cytochromu P450 (CYP), a przez to mogą powodować zmiany farmakokinetyki równocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami tych enzymów. Zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) może powodować zmniejszenie aktywności enzymów CYP, tak jak to ma miejsce u pacjentów z RZS lub PMR, a przez to prowadzić do zwiększenia stężenia leków w porównaniu z pacjentami bez RZS lub PMR. Blokada przekazywania sygnałów za pośrednictwem receptora IL-6 przez antagonistów IL-6Rα, takich jak sarilumab, może odwracać działanie hamujące IL-6 i przywracać aktywność enzymów CYP, prowadząc do przywrócenia zmienionych stężeń produktów leczniczych.

Modulacja działania IL-6 na enzymy CYP przez sarilumab może być istotna klinicznie dla substratów CYP o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie do potrzeb pacjenta. Po rozpoczęciu lub przerwaniu stosowania sarilumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi będącymi substratami enzymów CYP należy wykonać badania kontrolujące skuteczność leczenia (np. w przypadku warfaryny) lub oznaczenia stężenia produktu leczniczego (np. teofiliny) i dostosować indywidualną dawkę produktu leczniczego odpowiednio do potrzeb.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie sarilumabem w trakcie stosowania substratów CYP3A4 (np. doustnych środków antykoncepcyjnych lub statyn), ponieważ sarilumab może odwracać działanie hamujące IL-6 i przywracać aktywność CYP3A4, co prowadzi do zmniejszonej ekspozycji na substrat CYP3A4 i jego zmniejszonej aktywności (patrz punkt 5.2). Nie badano interakcji sarilumabu z substratami innych enzymów CYP (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i w okresie do 3 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Dane na temat stosowania sarilumabu u kobiet w ciąży są niedostępne lub ograniczone.
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować sarilumabu w trakcie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia sarilumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sarilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany do krążenia ogólnego po jego spożyciu. Nie przeprowadzono badań przenikania sarilumabu do mleka u zwierząt (patrz punkt 5.3).
Ponieważ IgG1 przenikają do mleka kobiecego, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie sarilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu sarilumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Kevzara nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z RZS (n=661) i polimialgią reumatyczną (n=59) są neutropenia (14,3%), zakażenia górnych dróg oddechowych (6,8%), zwiększenie aktywności ALT (6,3%), zakażenia dróg moczowych (5,3%) i rumień w miejscu wstrzyknięcia (5,0%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zakażenia (3,1%) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli zgłaszano w kontrolowanych badaniach klinicznych. Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:
bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów z RZS i PMR

Klasyfikacja układów i narządów według konwencji MedDRA	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
		Zakażenie dróg moczowych
		Opryszczka jamy ustnej
		Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie płuc
	Niezbyt często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
		Zapalenie uchyłków jelitowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia
	Często	Leukopenia
		Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipertriglicerydemia
		Hipercholesterolemia

Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia

*W badaniu SAPHYR zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z PMR były neutropenia, leukopenia i świąd w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zakażenia

W populacji kontrolowanej placebo częstość występowania zakażeń wynosiła 84,5, 81,0 i 75,1 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawkach 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs i placebo w skojarzeniu z DMARDs. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami (występującymi u od 5% do 7% pacjentów) były zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zapalenie jamy nosowo-gardłowej. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 4,3, 3,0 i 3,1 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawkach 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs i placebo w skojarzeniu z DMARDs.

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczenia sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs częstość występowania zakażeń i ciężkich zakażeń wynosiła odpowiednio 57,3 i 3,4 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Do najczęściej obserwowanych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej. Opisywano przypadki zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).

Ogólne wskaźniki częstości występowania zakażeń i ciężkich zakażeń w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii były podobne do obserwowanych w populacji leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs.

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów z zapaleniem uchyłków jelitowych lub bez zapalenia uchyłków jelitowych zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Większość pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, stosowała równocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub metotreksat (MTX). Brak danych, w jakim stopniu te równocześnie stosowane produkty lecznicze przyczyniły się do rozwoju perforacji przewodu pokarmowego, względem sarilumabu (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W populacji kontrolowanej placebo odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu reakcji nadwrażliwości, był większy wśród osób leczonych sarilumabem (0,9% w grupie dawki 200 mg, 0,5% w grupie dawki 150 mg) niż w grupie placebo (0,2%). Wskaźniki częstości przerwania leczenia z powodu nadwrażliwości w populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa, leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii, były podobne do obserwowanych w populacji kontrolowanej placebo. W populacji kontrolowanej placebo ciężkie działania niepożądane w postaci reakcji nadwrażliwości zgłoszono u 0,2% pacjentów leczonych sarilumabem w dawce 200 mg co dwa tygodnie (q2w) w skojarzeniu z DMARDs, a w grupie leczonej sarilumabem w dawce 150 mg q2w w skojarzeniu z DMARDs takie działania nie wystąpiły.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W populacji kontrolowanej placebo reakcje w miejscu wstrzyknięcia opisywano u 9,5%, 8% i 1,4% pacjentów otrzymujących odpowiednio sarilumab w dawce 200 mg i 150 mg oraz placebo. Te

reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień i świąd) miały łagodne do umiarkowanego nasilenie u większości pacjentów (odpowiednio 99,5%, 100% i 100% dla sarilumabu w dawce 200 mg, 150 mg i placebo). Dwóch pacjentów otrzymujących sarilumab (0,2%) przerwało leczenie z powodu odczynów w miejscu wstrzyknięcia.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Aby umożliwić bezpośrednie porównanie częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych pomiędzy placebo a aktywnym leczeniem, użyto danych z tygodni 0–12, ponieważ był to okres, zanim zezwolono pacjentom na zmianę leczenia z placebo na sarilumab.

Liczba granulocytów obojętnochłonnych
Zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1 x 10^9/l wystąpiły u 6,4% i 3,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs w porównaniu z brakiem takich pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARDs. Zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 0,5 x 10^9/l wystąpiły u 0,8% i 0,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs. U pacjentów, u których doszło do zmniejszenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC), modyfikacja schematu leczenia, taka jak przerwanie stosowania sarilumabu lub zmniejszenie jego dawki, prowadziła do zwiększenia lub normalizacji ANC (patrz punkt 4.2). Zmniejszeniu ANC nie towarzyszyła zwiększona częstość występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń.

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii obserwacje dotyczące liczby granulocytów obojętnochłonnych były podobne do uzyskanych w populacji kontrolowanej placebo (patrz punkt 4.4).

Liczba płytek krwi
Zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 100 x 10^3/µl wystąpiły u 1,2% i 0,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs w porównaniu z brakiem takich pacjentów w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z DMARDs.

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii obserwacje dotyczące liczby płytek krwi były podobne do uzyskanych w populacji kontrolowanej placebo.

Nie obserwowano incydentów krwotocznych związanych ze zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Enzymy wątrobowe
Nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych zestawiono w Tabeli 3. U pacjentów, u których doszło do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, modyfikacja schematu leczenia, taka jak przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki, prowadziła do zmniejszenia lub normalizacji oznaczeń enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.2). Tym zwiększeniom aktywności nie towarzyszyły istotne klinicznie zwiększenia stężenia bilirubiny bezpośredniej i nie wiązały się one z objawami klinicznymi zapalenia wątroby czy niewydolności wątroby (patrz punkt 4.4).

Tabela 3: Częstość występowania nieprawidłowych wyników oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych w kontrolowanych badaniach klinicznych

	Placebo + DMARDs N = 661	**Sarilumab 150 mg + DMARDs N = 660**	**Sarilumab 200 mg + DMARDs N = 661**	**Sarilumab w monoterapii w dowolnej dawce N = 467**
AspAT				
>3 x GGN – 5 x GGN	0%	1,2%	1,1%	1,1%

>5 x GGN	0%	0,6%	0,2%	0%
AlAT				
>3 x GGN – 5 x GGN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
>5 x GGN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

Lipidy
Parametry lipidowe (LDL, HDL i triglicerydy) zostały ocenione po raz pierwszy 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs w populacji kontrolowanej placebo. W chwili upływu 4 tygodni średnie stężenie LDL uległo zwiększeniu o 14 mg/dl, średnie stężenie triglicerydów uległo zwiększeniu o 23 mg/dl, a średnie stężenie HDL uległo zwiększeniu o 3 mg/dl. Po upływie 4 tygodni nie obserwowano dodatkowych zwiększeń wymienionych wartości. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy dawkami.

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii obserwacje dotyczące parametrów lipidowych były podobne do uzyskanych w populacji kontrolowanej placebo.

Nowotwory złośliwe
W populacji kontrolowanej placebo nowotwory złośliwe występowały z taką samą częstością u pacjentów otrzymujących sarilumab w skojarzeniu z DMARDs i u pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z DMARDs (1,0 zdarzenie na 100 pacjentolat).

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej sarilumabem w monoterapii wskaźniki częstości występowania nowotworów złośliwych były podobne do obserwowanych w populacji kontrolowanej placebo (patrz punkt 4.4).

Immunogenność
Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, sarilumab może cechować się immunogennością.

W populacji kontrolowanej placebo dodatnią reakcję w oznaczeniu przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang *Anti Drug Antibody*) uzyskano u 4,0%, 5,6% i 2,0% pacjentów leczonych odpowiednio skojarzeniami sarilumab w dawce 200 mg + DMARDs, sarilumab w dawce 150 mg + DMARDs i placebo + DMARDs. Dodatnie reakcje w oznaczeniach przeciwciał neutralizujących (NAb) wykryto u 1,0%, 1,6% i 0,2% pacjentów otrzymujących odpowiednio sarilumab w dawce 200 mg, sarilumab w dawce 150 mg oraz placebo.

W populacji leczonej sarilumabem w monoterapii obserwacje były podobne do uzyskanych w populacji leczonej sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs.

Powstawanie ADA może wywierać niekorzystny wpływ na farmakokinetykę sarilumabu. Nie obserwowano korelacji pomiędzy rozwojem ADA i albo utratą skuteczności leczenia, albo działaniami niepożądanymi.

Polimialgia reumatyczna
Bezpieczeństwo stosowania sarilumabu oceniano w jednym badaniu fazy 3 (SAPHYR) z udziałem 117 pacjentów z PMR, z których 59 otrzymywało podskórnie sarilumab w dawce 200 mg (patrz punkt 5.1). Podczas 12-miesięcznego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo całkowity czas trwania leczenia w populacji pacjentów z PMR leczonych sarilumabem wynosił 47,37 pacjentolat. Są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa w okresie do 1 roku.

Zakażenia

W badaniu SAPHYR odsetek pacjentów z zakażeniami był mniejszy w grupie otrzymującej sarilumab w dawce 200 mg w połączeniu z podawaniem przez 14 tygodni prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (37,3%) niż w grupie otrzymującej placebo w połączeniu z podawaniem przez 52 tygodnie prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (50,0%). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 3 (5,1%) pacjentów w grupie otrzymującej sarilumab w dawce 200 mg w połączeniu z podawaniem przez 14 tygodni prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (we wszystkich przypadkach były to zakażenia bakteryjne) i u 3 (5,2%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo w połączeniu z podawaniem przez 52 tygodnie prednizonu w stopniowo zmniejszanej dawce (we wszystkich przypadkach były to COVID-19).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Liczba granulocytów obojętnochłonnych
W badaniu SAPHYR do zmniejszenia liczby neutrofili poniżej 1 x 10^9/l doszło u 7 (12%) pacjentów w grupie sarilumabu; 2 z tych przypadków (3,4%) miało ciężkie nasilenie (zmniejszenie liczby neutrofili poniżej 0,5 x 10^9/l).

Enzymy wątrobowe
W badaniu SAPHYR u żadnego z pacjentów leczonych sarilumabem nie stwierdzono zwiększenia aktywności ALT lub AST więcej niż 3-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN). W grupie placebo u 2 pacjentów stwierdzono zwiększenie aktywności ALT więcej niż 3-krotnie powyżej GGN.

Immunogenność
Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, sarilumab może cechować się immunogennością.

W populacji pacjentów z PMR u 1 (1,8%) osoby leczonej sarilumabem w dawce 200 mg stwierdzono utrzymującą się produkcję przeciwciał przeciwlekowych (ADA) w reakcji na podawanie leku i u żadnego z pacjentów w grupie placebo nie stwierdzono obecności ADA. Dodatnią reakcję w teście na obecność przeciwciał neutralizujących stwierdzono u pacjenta z PMR z obecnością ADA w reakcji na podawanie sarilumabu w dawce 200 mg. Ze względu na niewielką częstość występowania ADA wpływ obecności tych przeciwciał na bezpieczeństwo i (lub) skuteczność stosowania sarilumabu nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sarilumabu w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym u dzieci w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania produktu Kevzara. W przypadku przedawkowania pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji, leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC14

Mechanizm działania

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (podklasy IgG1), które wiąże się swoiście z rozpuszczalnymi i związanymi z błoną komórkową receptorami IL-6 (IL-6Rα) oraz hamuje IL-6-zależne przekazywanie sygnałów z udziałem powszechnie występującej, przekazującej sygnały glikoproteiny 130 (gp130) oraz przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT-3).

W badaniach czynnościowych z użyciem ludzkich komórek, sarilumab wykazywał zdolność blokowania szlaku sygnalizacyjnego IL-6, co mierzono jako zahamowanie STAT-3, wyłącznie w obecności IL-6.

IL-6 jest cytokiną plejotropową, która stymuluje różnego rodzaju reakcje komórkowe, takie jak proliferacja, różnicowanie, przeżycie i apoptoza, a ponadto może aktywować hepatocyty, w wyniku czego uwalniają one białka ostrej fazy, w tym białko C-reaktywne (CRP) i amyloid surowiczy A. Zwiększone stężenie IL-6 stwierdza się w płynie stawowym pacjentów z RZS i wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS). IL-6 pełni ważną rolę w patologicznym zapaleniu i niszczeniu stawów, czyli w procesach charakterystycznych dla RZS i WMIZS. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych, takich jak migracja i aktywacja limfocytów T, limfocytów B, monocytów i osteoklastów, co prowadzi do ogólnoustrojowego zapalenia, zapalenia błony maziowej stawów i niszczenia tkanki kostnej u pacjentów z RZS i WMIZS.

Działanie sarilumabu zmniejszające zapalenie wiąże się ze zmianami wyników badań laboratoryjnych, takimi jak zmniejszenie ANC i zwiększenie stężenia lipidów (patrz punkt 4.4).

Działania farmakodynamiczne

Po podaniu pojedynczej dawki podskórnej (sc.) 200 mg i 150 mg sarilumabu u pacjentów z RZS obserwowano szybkie zmniejszenia stężenia CRP. Wartości tego stężenia powracały do normy już po 4 dniach od rozpoczęcia leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki sarilumabu u pacjentów z RZS uzyskiwano zmniejszenie ANC do najmniejszego poziomu po 3 – 4 dniach, po czym liczba ta stopniowo powracała do wartości wyjściowej (patrz punkt 4.4). Leczenie sarilumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia fibrynogenu i surowiczego amyloidu A i do zwiększenia stężenia hemoglobiny i albuminy w surowicy. Leczenie sarilumabem u pacjentów z PMR przyjmujących dawkę 200 mg raz na 2 tygodnie wiąże się z podobnym profilem czasowym biomarkerów PD (CRP i ANC) jak u pacjentów z RZS.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sarilumabu oceniano w trzech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych, wieloośrodkowych badaniach (MOBILITY i TARGET były badaniami kontrolowanymi placebo, a MONARCH było badaniem z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek porównawczy) u pacjentów w wieku ponad 18 lat z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, rozpoznanym według kryteriów American College of Rheumatology (ACR). Pacjenci mieli wyjściowo co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

Badania kontrolowane placebo
W badaniu MOBILITY oceniano 1197 pacjentów z RZS, u których uzyskano niewystarczającą odpowiedź kliniczną na metotreksat (MTX). Pacjenci otrzymywali sarilumab w dawce 200 mg, sarilumab w dawce 150 mg lub placebo co 2 tygodnie w skojarzeniu z MTX. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ACR20 po 24 tygodniach, zmiany po 16 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wyniku kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) i zmiana po 52 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego całkowitego wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS) [*van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS)*].

W badaniu TARGET oceniano 546 pacjentów z RZS, u których uzyskano niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie jednym lub większą liczbą antagonistów TNF-α lub którzy nie tolerowali takiego leczenia. Pacjenci otrzymywali sarilumab w dawce 200 mg, sarilumab w dawce 150 mg lub placebo co 2 tygodnie w skojarzeniu z konwencjonalnymi DMARDs (cDMARDs, ang. *conventional DMARDs*). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ACR20 po 24 tygodniach, oraz zmiany po 12 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego wyniku kwestionariusza HAQ-DI.

Odpowiedź kliniczna
Odsetki pacjentów leczonych sarilumabem w skojarzeniu z DMARDs, u których uzyskano odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 w badaniach MOBILITY i TARGET, przedstawiono w Tabeli 4. W obu tych badaniach u pacjentów leczonych dawką albo 200 mg albo 150 mg sarilumabu w skojarzeniu z DMARDs, co dwa tygodnie, uzyskano większe wskaźniki odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 po 24 tygodniach niż u pacjentów otrzymujących placebo. Odpowiedzi te utrzymywały się przez 3 lata leczenia w ramach badania rozszerzonego prowadzonego metodą otwartej próby.

W badaniu MOBILITY u większego odsetka pacjentów leczonych sarilumabem w dawce 200 mg lub 150 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z MTX uzyskano remisję, zdefiniowaną jako wskaźnik aktywności choroby w odniesieniu do 28 stawów uwzględniająca stężenie białka C-reaktywnego (DAS28-CRP) < 2,6, po 52 tygodniach w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu z MTX. Wyniki w badaniu TARGET po 24 tygodniach były podobne do wyników w badaniu MOBILITY po 52 tygodniach (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Odpowiedź kliniczna po 12, 24 i 52 tygodniach w kontrolowanych placebo badaniach MOBILITY i TARGET

	Odsetek pacjentów					
	MOBILITY Pacjenci, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na MTX			TARGET Pacjenci, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na inhibitor TNF		
	Placebo + MTX N = 398	Sarilumab 150 mg + MTX N = 400	Sariluma b 200 mg + MTX N = 399	Placebo + cDMARDs* N = 181	Sarilumab 150 mg + cDMARDs* N = 181	Sarilumab 200 mg + cDMARDs* N = 184
Tydzień 12						
Remisja wg wskaźnika 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%†††
Tydzień 24						
Remisja wg wskaźnika 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%†
Tydzień 52						
Remisja wg wskaźnika DAS28-CRP (< 2,6)	8,5%	31,0%†††	34,1%†††	ND§	ND§	ND§
ACR20	31,7%	53,5%†††	58,6%†††			
ACR50	18,1%	40,0%†††	42,9%†††			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Istotna odpowiedź kliniczna¶	3,0%	12,8%†††	14,8%†††			

* Do cDMARDs stosowanych w badaniu TARGET należały MTX, sulfasalazyna, leflunomid i hydroksychlorochina.

† Wartość p <0,01 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

†† Wartość p <0,001 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

††† Wartość p <0,0001 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

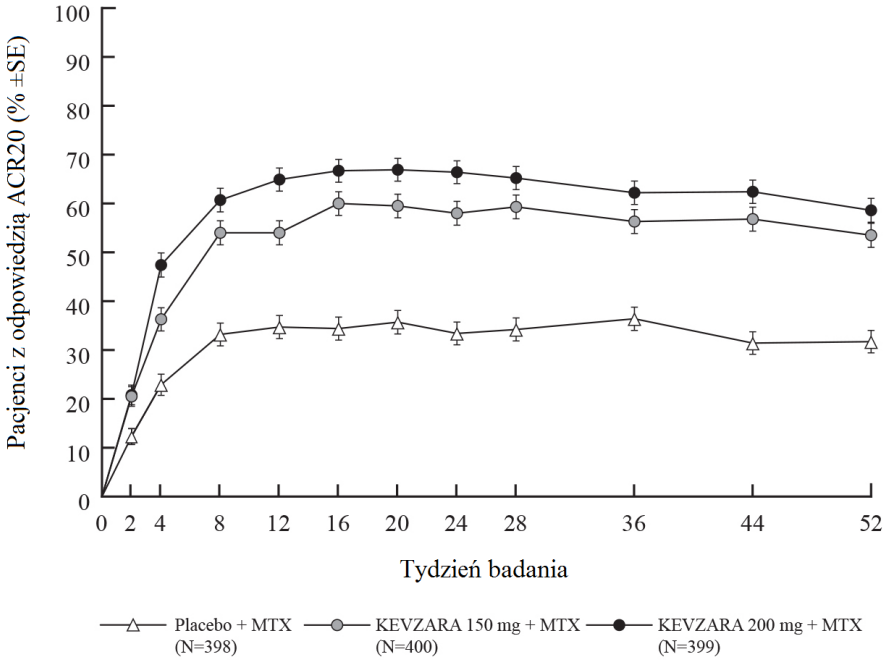
‡ Pierwszorzędowy punkt końcowy

§ ND=Nie dotyczy, ponieważ badanie TARGET trwało 24 tygodnie.

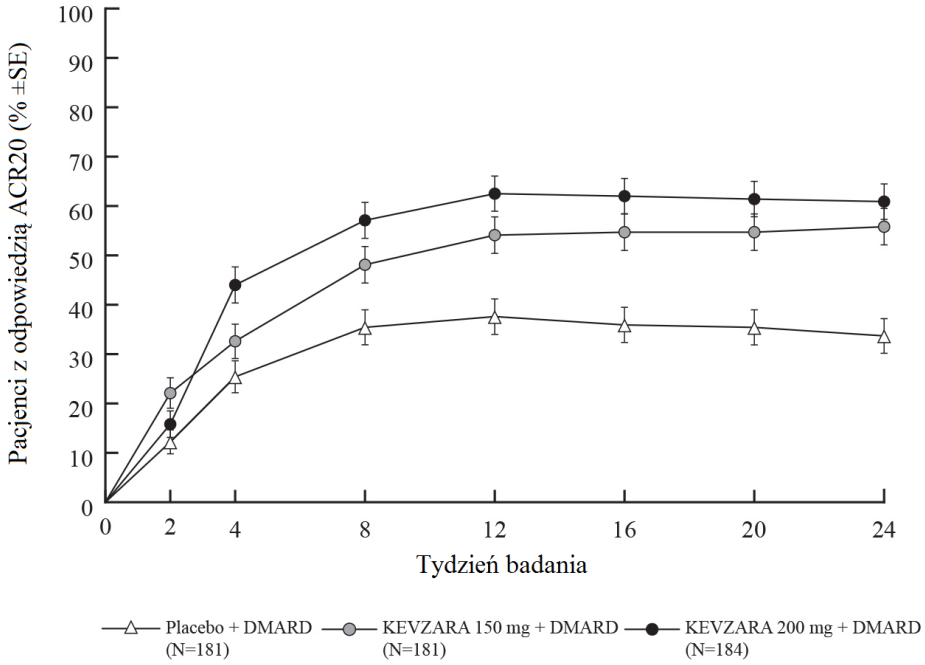
¶ Istotna odpowiedź kliniczna = ACR70 przez co najmniej 24 kolejne tygodnie podczas 52-tygodniowego okresu

W obu badaniach – MOBILITY i TARGET – większe wskaźniki odpowiedzi ACR20 obserwowano w ciągu 2 tygodni w porównaniu z placebo i utrzymywały się one przez cały czas trwania tych badań (patrz Ryciny 1 i 2).

Rycina 1: Odsetki odpowiedzi ACR20 w podziale na poszczególne wizyty w badaniu MOBILITY



Rycina 2: Odsetki odpowiedzi ACR20 w podziale na poszczególne wizyty w badaniu TARGET



W Tabeli 5 przedstawiono wyniki składowych kryteriów odpowiedzi ACR w badaniach MOBILITY i TARGET po 24 tygodniach. Wyniki w badaniu MOBILITY po 52 tygodniach były podobne do wyników w badaniu TARGET po 24 tygodniach.

Tabela 5: Średnie zmniejszenie składowych oceny w skali ACR po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego.

	MOBILITY			**TARGET**		
Składowa (zakres)	**Placebo + MTX (N = 398)**	**Sarilumab 150 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 400)**	**Sarilumab 200 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 399)**	**Placebo + cDMARDs (N = 181)**	**Sarilumab 150 mg co 2 tyg.* + cDMARDs (N = 181)**	**Sarilumab 200 mg co 2 tyg.* + cDMARDs (N = 184)**
Bolesne stawy (0-68)	-14,38	-19,25†††	-19,00†††	-17,18	-17,30†	-20,58†††
Obrzęknięte stawy (0-66)	-8,70	-11,84†††	-12,43†††	-12,12	-13,04††	-14,03†††
Ból wg skali VAS† (0-100 mm)	-19,43	-30,75†††	-34,35†††	-27,65	-36,28††	-39,60†††
Ocena ogólna przez lekarza w skali VAS‡ (0-100 mm)	-32,04	-40,69†††	-42,65†††	-39,44	-45,09†††	-48,08†††
Ocena ogólna przez pacjenta w skali VAS‡ (0-100 mm)	-19,55	-30,41†††	-35,07†††	-28,06	-33,88††	-37,36†††
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62†††	-0,64†††	-0,52	-0,60†	-0,69††
CRP	-0,14	-13,63†††	-18,04†††	-5,21	-13,11†††	-29,06†††

* co 2 tyg. = co 2 tygodnie

‡ Wizualna skala analogowa (VAS, ang. *Visual analogue scale*)

† Wartość p <0,01 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

†† Wartość p <0,001 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

††† Wartość p <0,0001 w odniesieniu do różnicy w porównaniu z placebo

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu MOBILITY strukturalne uszkodzenia stawów były oceniane radiologicznie i wyrażane jako zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa zmodyfikowanej przez van der Heijde (mTSS) i jego składowych – oceny nadżerek i oceny zwężenia szpary stawowej – po 52 tygodniach. Radiogramy rąk i stóp uzyskano wyjściowo, po 24 tygodniach i po 52 tygodniach, przy czym były one oceniane niezależnie przez co najmniej dwie dobrze przeszkolone osoby, które nie znały przynależności pacjenta do grupy badanej i numeru wizyty.

Obie dawki sarilumabu w skojarzeniu z MTX wykazywały przewagę nad placebo w skojarzeniu z MTX pod względem zmiany mTSS po 24 i 52 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego (patrz Tabela 6). W grupie badanej otrzymującej sarilumab stwierdzono mniejszą progresję nadżerek i zwężania szpary stawowej po 24 i 52 tygodniach w porównaniu z grupą placebo.

Leczenie sarilumabem w skojarzeniu z MTX wiązało się z istotnie mniejszą progresją radiologiczną uszkodzeń strukturalnych w porównaniu z placebo. Po 52 tygodniach u 55,6% pacjentów otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg i u 47,8% pacjentów otrzymujących sarilumab w dawce

150 mg nie stwierdzono progresji zmian strukturalnych (co zdefiniowano jako zerową lub mniejszą zmianę TSS) w porównaniu z 38,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie sarilumabem w dawce 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z MTX prowadziło do zahamowania progresji uszkodzeń strukturalnych o odpowiednio 91% i 68% w porównaniu z placebo w skojarzeniu z MTX po 52 tygodniach.

Wpływ sarilumabu podawanego w skojarzeniu z DMARDs na zahamowanie progresji radiologicznej choroby, który oceniano jako jeden z pierwszorzędowych punktów końcowych po 52 tygodniach w badaniu MOBILITY, utrzymał się przez okres do trzech lat od rozpoczęcia leczenia.

Tabela 6: Średnia zmiana parametrów radiologicznych po 24 i 52 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w badaniu MOBILITY

	MOBILITY Pacjenci, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	**Sarilumab 150 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 400)**	**Sarilumab 200 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 399)**
Średnia zmiana po 24 tygodniach			
Całkowity wynik w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS)	1,22	0,54†	0,13††
Ocena nadżerek (0-280)	0,68	0,26†	0,02††
Ocena zwężenia szpary stawowej	0,54	0,28	0,12†
Średnia zmiana po 52 tygodniach			
Całkowity wynik w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS)‡	2,78	0,90††	0,25††
Ocena nadżerek (0-280)	1,46	0,42††	0,05††
Ocena zwężenia szpary stawowej	1,32	0,47†	0,20††

* co 2 tyg. = co dwa tygodnie

† Wartość p <0,001

†† Wartość p <0,0001

‡ Pierwszorzędowy punkt końcowy

Poprawa stanu czynnościowego

W badaniach MOBILITY i TARGET stan czynnościowy i niepełnosprawność były oceniane z użyciem kwestionariusza oceny stanu zdrowia – wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI). Pacjenci otrzymujący sarilumab w dawce 200 mg lub 150 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie wykazywali większą poprawę w stosunku do stanu wyjściowego stanu czynnościowego w porównaniu z placebo po 16 tygodniach i 12 tygodniach odpowiednio w badaniach MOBILITY i TARGET.

W badaniu MOBILITY wykazano istotną poprawę stanu czynnościowego mierzonego wskaźnikiem HAQ-DI po 16 tygodniach w porównaniu z placebo (-0,58, -0,54 i -0,30 odpowiednio w grupach otrzymujących skojarzenia sarilumab w dawce 200 mg + MTX, sarilumab w dawce 150 mg + MTX i placebo + MTX co dwa tygodnie). W badaniu TARGET wykazano istotną poprawę wskaźnika HAQ-DI po 12 tygodniach w porównaniu z placebo (-0,49, -0,50 i -0,29 odpowiednio w grupach otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z DMARDs, sarilumab w dawce 150 mg w skojarzeniu z DMARDs i placebo w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie).

W badaniu MOBILITY poprawa stanu czynnościowego mierzonego wskaźnikiem HAQ-DI utrzymywała się do upływu 52 tygodni (-0,75, -0,71 i -0,46 w grupach badanych otrzymujących

odpowiednio: sarilumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z MTX, sarilumab w dawce 150 mg w skojarzeniu z MTX i placebo w skojarzeniu z MTX).

U pacjentów leczonych sarilumabem w skojarzeniu z MTX (47,6% w grupie badanej z dawką 200 mg i 47,0% w grupie badanej z dawką 150 mg) uzyskano istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI (zmiana w stosunku do stanu wyjściowego o ≥0,3 jednostki) po 52 tygodniach w porównaniu z 26,1% w grupie badanej otrzymującej placebo w skojarzeniu z MTX.

Punkty końcowe oceniane przez pacjenta
Ogólny stan zdrowia był oceniany z użyciem skróconego kwestionariusza oceny zdrowia (SF-36, ang. *Short Form health survey*). W badaniach MOBILITY i TARGET u pacjentów otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie lub sarilumab w dawce 150 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie wykazano większą poprawę po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo w skojarzeniu z DMARDs sumarycznej punktacji w wymiarze fizycznym (PCS, ang. *physical component summary*) i brak pogorszenia sumarycznej punktacji w wymiarze psychicznym (MCS, ang. *physical component summary*).
U pacjentów otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z DMARDs opisano większą poprawę w porównaniu z placebo w domenach *funkcjonowania fizycznego, roli fizycznej, bólu ciała, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania społecznego* i *zdrowia psychicznego.*

Zmęczenie oceniano przy użyciu skali oceny zmęczenia FACIT. W badaniach MOBILITY i TARGET u pacjentów otrzymujących sarilumab w dawce 200 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie lub sarilumab w dawce 150 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie wykazano większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z placebo w skojarzeniu z DMARDs.

Badanie z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek porównawczy
Badanie MONARCH było trwającym 24 tygodnie randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zamaskowanym badaniem porównującym sarilumab w dawce 200 mg w monoterapii z adalimumabem w dawce 40 mg w monoterapii, przy czym leki te były podawane podskórnie co dwa tygodnie 369 pacjentom z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie kwalifikowali się do leczenia MTX, w tym nietolerującym MTX lub niewystarczająco reagującym na jego stosowanie.

Sarilumab w dawce 200 mg wykazywał przewagę nad adalimumabem w dawce 40 mg pod względem zmniejszania aktywności choroby i poprawy stanu czynnościowego, przy czym u większej liczby pacjentów uzyskano remisję kliniczną w okresie 24 tygodni (patrz Tabela 7).

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczność z badania MONARCH

	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.* (N=185)	**Sarilumab 200 mg co 2 tyg. (N=184)**
DAS28-ESR (pierwszorzędowy punkt końcowy) Wartość p w porównaniu z adalimumabem	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
Remisja wg wskaźnika DAS28-CRP (< 2,6), n (%) Wartość p w porównaniu z adalimumabem	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
Odpowiedź ACR20, n (%) Wartość p w porównaniu z adalimumabem	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
Odpowiedź ACR50, n (%) Wartość p w porównaniu z adalimumabem	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
Odpowiedź ACR70, n (%) Wartość p w porównaniu z adalimumabem	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI Wartość p w porównaniu z adalimumabem	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

*Obejmuje pacjentów, którzy zwiększyli częstość dawkowania adalimumabu w dawce 40 mg do podawania go raz na tydzień z uwagi na niewystarczającą odpowiedź na leczenie

Polimialgia reumatyczna (PMR)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sarilumabu oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (SAPHYR) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych z PMR rozpoznaną według kryteriów klasyfikacyjnych American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism (ACR/EULAR). U pacjentów wystąpił co najmniej jeden epizod jednoznacznego zaostrzenia PMR podczas próby zmniejszenia dawki kortykosteroidów.

W badaniu SAPHYR pacjentów z aktywnym PMR przydzielono losowo do grupy otrzymującej sarilumab w dawce 200 mg co dwa tygodnie w połączeniu z podawaniem prednizonu przez 14 tygodni w stopniowo zmniejszanej dawce (n=60) lub do grupy otrzymującej placebo co dwa tygodnie w połączeniu z podawaniem prednizonu przez 52 tygodnie w stopniowo zmniejszanej dawce (n=58). Jeden pacjent został losowo przydzielony do grupy otrzymującej sarilumab w dawce 200 mg, jednak nie zastosowano u niego tego leczenia. Liczba pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia objętego badaniem, wynosiła odpowiednio 42 (70%) i 36 (62,1%) w grupie sarilumabu i grupie placebo. Pacjenci, u których doszło do zaostrzenia choroby lub którzy nie byli w stanie przestrzegać przydzielonego im schematu stopniowego zmniejszania dawki prednizonu, mogli otrzymywać kortykosteroidy jako leczenie ratunkowe.

Z założenia zastosowano różne schematy stopniowego zmniejszania dawek prednizonu w obu grupach. Całkowita skumulowana dawka kortykosteroidu równoważna dawce prednizonu w grupie sarilumabu (mediana 777 mg) była mniejsza niż w grupie placebo (mediana 2044 mg).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z długotrwałą remisją utrzymującą się po 52 tygodniach. Długotrwałą remisję zdefiniowano jako osiągnięcie remisji choroby nie później niż w po 12 tygodniach, brak zaostrzenia choroby w okresie od 12 tygodnia do 52 tygodnia, utrzymujące się zmniejszenie stężenia CRP (do <10 mg/l) od 12 tygodnia do 52 tygodnia i przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszania dawki prednizonu od 12 tygodnia do 52 tygodnia. Inne punkty końcowe obejmowały całkowitą skumulowaną dawkę kortykosteroidów w ciągu 52 tygodni, czas do pierwszego zaostrzenia PMR oraz parametry oceniane przez pacjenta.

Odpowiedź kliniczna
W grupie otrzymującej sarilumab osiągnięto długotrwałą remisję po 52 tygodniach u większego odsetka pacjentów niż w grupie otrzymującej placebo (p=0,0193). W grupie otrzymującej sarilumab osiągnięto każdą ze składowych punktu końcowego długotrwałej remisji po 52 tygodniach u większego odsetka pacjentów niż w grupie placebo. Skumulowana dawka kortykosteroidów w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia była mniejsza w grupie otrzymującej sarilumab niż w grupie otrzymującej placebo (patrz tabela 8).

Tabela 8: Odpowiedź kliniczna u dorosłych pacjentów z aktywną PMR (badanie SAPHYR)

			Placebo (N=58)	Sarilumab (N=60)	Wartość p w porównaniu z placebo
Długotrwała remisja utrzymująca się po 52 tygodniach					
	Liczba pacjentów z długotrwałą remisją	n (%)	6 (10,3)	17 (28,3)	
	Różnica proporcji (95% CI) w porównaniu z placebo			18,0 (4,15, 31,82)	0,0193
Składowe długotrwałej remisji utrzymującej się po 52 tygodniach					

	Brak objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz CRP <10 mg/l (remisja choroby*) nie później niż po 12 tygodniach	n (%)	22 (37,9)	28 (46,7)	NC†
	Brak zaostrzenia choroby‡ od 12 tygodnia do 52 tygodnia	n (%)	19 (32,8)	33 (55,0)	NC
	Długotrwałe zmniejszenie stężenia CRP (<10 mg/l) od 12 tygodnia do 52 tygodnia	n (%)	26 (44,8)	40 (66,7)	NC
	Przestrzeganie zaleceń dotyczących stopniowego zmniejszania dawki prednizonu od 12 tygodnia do 52 tygodnia	n (%)	14 (24,1)	30 (50,0)	NC

*Remisję zdefiniowano jako ustąpienie objawów przedmiotowych i podmiotowych PMR oraz normalizację CRP (<10 mg/l).

†NC: Nie obliczono

‡Zaostrzenie zdefiniowano jako nawrót objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z aktywną PMR, wymagający zwiększenia dawki kortykosteroidów, lub zwiększenie OB związane z aktywną PMR w połączeniu ze zwiększeniem dawki kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kevzara (sarilumab) we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu polimialgii reumatycznej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kevzara (sarilumab) w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego idiopatycznego zapalenia stawów (w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Reumatoidalne zapalenie stawów

Farmakokinetykę sarilumabu scharakteryzowano w grupie 2186 dorosłych pacjentów z RZS leczonych tym produktem, obejmującej 751 pacjentów leczonych dawką 150 mg i 891 pacjentów leczonych dawką 200 mg, podawanych podskórnie co dwa tygodnie przez maksymalnie 52 tygodnie.

Wchłanianie
Bezwzględna biodostępność sarilumabu po podaniu podskórnym została określona na 80% w analizie farmakokinetycznej populacji. Medianę t_{max} po pojedynczym podskórnym podaniu dawki uzyskano w chwili upływu od 2 do 4 dni. Po podaniu wielokrotnym dawek 150 do 200 mg co dwa tygodnie stan stacjonarny uzyskano w ciągu od 12 do 16 tygodni, ze stwierdzeniem od 2- do 3-krotnej kumulacji leku w porównaniu z ekspozycją na jednorazową dawkę.

W przypadku schematu dawkowania 150 mg co dwa tygodnie oszacowane średnie wartości (± odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) pole pod krzywą (AUC), C_{min} i C_{max} sarilumabu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 210 ± 115 mg.doba/l, 6,95 ± 7,60 mg/l i 20,4 ± 8,27 mg/l.

W przypadku schematu dawkowania 200 mg co dwa tygodnie oszacowane średnie wartości (± SD) AUC, C_{min} i C_{max} sarilumabu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 396 ± 194 mg.doba/l, 16,7 ± 13,5 mg/l i 35,4 ± 13,9 mg/l.

W badaniach użyteczności narażenie sarilumabem po podaniu dawki 200 mg co dwa tygodnie było nieznacznie wyższe (C_{max} + 24-34%, $AUC_{(0-2w)}$ +7-21%) po zastosowaniu wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych w porównaniu do ampułko-strzykawek.

Dystrybucja
U pacjentów z RZS pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 8,3 l.

Metabolizm
Nie scharakteryzowano szlaku metabolicznego sarilumabu. Jako przeciwciało monoklonalne sarilumab powinien być rozkładany na mniejsze peptydy i aminokwasy za pośrednictwem odpowiednich szlaków katabolicznych, w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Eliminacja
Sarilumab jest eliminowany za pośrednictwem szlaków o kinetyce liniowej i nieliniowej.
W większych stężeniach, eliminacja następuje przede wszystkim liniowym, nieulegającym wysyceniu szlakiem proteolitycznym, a w przypadku mniejszych stężeń dominuje nieliniowa eliminacja ulegająca wysyceniu, zależna od cząsteczki docelowej. Te równoległe szlaki eliminacji leku prowadzą do początkowego czasu półtrwania wynoszącego od 8 do 10 dni, a efektywny okres półtrwania w stanie stacjonarnym jest określany na 21 dni.

Po ostatniej dawce 150 mg i 200 mg sarilumabu w stanie równowagi mediana czasu do uzyskania niewykrywalnego stężenia leku wynosi odpowiednio 30 i 49 dni.
Przeciwciała monoklonalne nie są eliminowane za pośrednictwem szlaków nerkowych czy wątrobowych.

Liniowość lub nieliniowość
U pacjentów z RZS obserwowano więcej niż proporcjonalne do dawki zwiększenie ekspozycji farmakokinetycznej. W stanie stacjonarnym ekspozycja w okresie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, mierzona jako pole pod krzywą (AUC), uległa w przybliżeniu dwukrotnemu zwiększeniu, gdy dawka została zwiększona 1,33 razy ze 150 do 200 mg co dwa tygodnie.

Interakcje z substratami CYP450

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 i OATP1B1. U 17 pacjentów z RZS po tygodniu po zastosowaniu 200 mg sarilumabu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, ekspozycja na symwastatynę i kwas symwastatyny obniżyła się odpowiednio o 45% i 36% (patrz punkt 4.5).

Polimialgia reumatyczna

Charakterystykę farmakokinetyki sarilumabu podawanego podskórnie u pacjentów z PMR określono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, obejmującej wybiórcze oznaczenia wartości stężenia minimalnego C_{trough} w próbkach pobranych od 58 pacjentów z PMR leczonych sarilumabem w powtarzanej dawce podskórnej 200 mg co dwa tygodnie. W przypadku tego schematu dawkowania oszacowane średnie wartości (± SD) AUC, C_{min} i C_{max} sarilumabu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 551 ± 321 mg.doba/l, 27,0 ± 21,5 mg/l i 46,5 ± 23,0 mg/l. Analizy danych farmakokinetycznych sugerują, że mediana czasu do osiągnięcia stanu stacjonarnego u pacjentów z PMR wynosi około 24 tygodnie. Po podaniu podskórnym stwierdzono kumulację sarilumabu, z 5- lub 6-krotnym współczynnikiem kumulacji według średnich stężeń minimalnych przed podaniem kolejnej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, pochodzenie etniczne i masa ciała
W analizach farmakokinetyki populacyjnej obejmujących dorosłych pacjentów z RZS (w wieku od 18 do 88 lat, przy czym 14% było w wieku ponad 65 lat) wykazano, że wiek, płeć i rasa nie wykazywały istotnego wpływu na farmakokinetykę sarilumabu.

Masa ciała miała wpływ na farmakokinetykę sarilumabu u dorosłych pacjentów. Wykazano skuteczność dawek 150 mg i 200 mg u pacjentów z większą masą ciała (>100 kg), jednak pacjenci ważący >100 kg odnieśli większe korzyści terapeutyczne z zastosowania dawki 200 mg.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono formalnego badania wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę sarilumabu. Łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływały na farmakokinetykę sarilumabu. Nie ma konieczności korygowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie przeprowadzono formalnego badania wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę sarilumabu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, oceny ryzyka kancerogenezy oraz badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego sarilumabu. Dane naukowe dotyczące zahamowania IL-6Rα wskazują głównie na działanie przeciwnowotworowe w licznych mechanizmach, przede wszystkim obejmujących zahamowanie STAT-3. W badaniach *in vitro* i *in vivo* z sarilumabem przy użyciu linii ludzkich komórek nowotworowych wykazano zahamowanie aktywacji STAT-3, a na modelach zwierzęcych z ksenoprzeszczepami ludzkich nowotworów wykazano zahamowanie wzrostu nowotworów.

W badaniach dotyczących płodności przeprowadzonych u samców i samic myszy z użyciem mysiego przeciwciała zastępczego przeciwko mysiemu receptorowi IL-6Rα nie wykazano zaburzenia płodności.

W badaniu nad wzmocnioną toksycznością przed- i poporodową ciężarnym małpom Cynomolgus podawano sarilumab raz na tydzień dożylnie od wczesnego okresu ciąży do naturalnego porodu (około 21 tygodni). Ekspozycja matki do poziomu około 83 razy większego od ekspozycji u ludzi według AUC po podskórnych dawkach 200 mg co 2 tygodnie nie powodowała niekorzystnych skutków u matki czy zarodka lub płodu. Sarilumab nie wpływał na utrzymanie ciąży czy na noworodki oceniane w okresie do 1 miesiąca po porodzie, jeśli chodzi o pomiary masy ciała, parametry rozwoju czynnościowego czy morfologicznego, w tym oceny szkieletu, immunofenotypowanie limfocytów krwi obwodowej i oceny mikroskopowe. Sarilumab był wykrywany w surowicy noworodków w wieku do 1 miesiąca. Nie badano wydzielania sarilumabu do mleka małp Cynomolgus.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Arginina
Polisorbat 20 (E432)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak dostępnych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej niniejszego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,
Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

3 lata

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony i ampułko-strzykawki zawierają 1,14 ml roztworu w strzykawce (szkło typu 1) z dołączoną zamocowaną igłą i z elastomerową końcówką tłoka.

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jednorazowa ampułko-strzykawka ma nasadkę na igłę z elastomeru styrenowo-butadienowego, jest wyposażona w tłok z drążkiem z białego polistyrenu i ma kołnierz z jasnopomarańczowego polipropylenu.

Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jednorazowa ampułko-strzykawka ma nasadkę na igłę z elastomeru styrenowo-butadienowego, jest wyposażona w tłok z drążkiem z białego polistyrenu i ma kołnierz z ciemnopomarańczowego polipropylenu.

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z żółtą osłonką na igłę i z jasnopomarańczową nasadką.

Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z żółtą osłonką na igłę i z ciemnopomarańczową nasadką.

Wielkości opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka
- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek
- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
- 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór należy obejrzeć przed użyciem. Roztworu nie należy używać, jeśli jest mętny, odbarwiony lub zawiera cząstki bądź też gdy dowolna część urządzenia wygląda na uszkodzoną.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lodówki należy odczekać do momentu osiągnięcia przez nie temperatury pokojowej (<25°C), przez 30 minut w przypadku ampułko-strzykawki lub 60 minut w przypadku wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, przed wstrzyknięciem produktu Kevzara.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu należy umieścić ampułko-strzykawkę/wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 270 mg sarilumabu w 1,54 ml roztworu (175 mg/ml).

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Klarowny, jałowy roztwór, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, o pH około 6,0.

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

306-371 mmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Kevzara jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (WMIZS; zapalenie wielostawowe z czynnikiem reumatoidalnym dodatnim lub ujemnym oraz rozszerzone zapalenie nielicznostawowe) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie konwencjonalnymi syntetycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (csDMARDs, ang. *conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*). Produkt leczniczy Kevzara może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem (MTX).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu stanu stanowiącego wskazanie do stosowania tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.1). Pacjenci muszą otrzymać kartę pacjenta.

Dawkowanie

WMIZS

Zalecana dawka sarilumabu u pacjentów w wieku 2 lat i starszych o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg wynosi 4 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym lub u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg wynosi 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

Sarilumab można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

Sarilumab należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych, a dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta (kg) przed każdym podaniem. Zmiana dawki powinna opierać się wyłącznie na stałej zmianie masy ciała pacjenta w czasie (patrz Tabela 1).

Podczas otrzymywania sarilumabu pacjenci muszą mieć minimalną masę ciała wynoszącą 10 kg.

Pacjenci przechodzący z dawki 4 mg/kg na 3 mg/kg podawanej co dwa tygodnie
W przypadku pacjentów, którzy początkowo otrzymują dawkę 4 mg/kg i ważą między 27,5 a <39,5 kg, objętość wstrzyknięcia 0,65 ml należy utrzymać do momentu osiągnięcia przez pacjenta masy ciała wynoszącej 39,5 kg. Przy masie ciała 39,5 kg pacjent musi przejść na dawkę 3 mg/kg (patrz Tabela 1).

Dawka jest ograniczona do 200 mg podawanych co dwa tygodnie pacjentom o masie ciała 63 kg lub większej.

Tabela 1: Podskórne dawkowanie sarilumabu w zależności od masy ciała

Masa ciała (kg)	**Objętość wstrzyknięcia (ml)**
Pacjenci o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg (4 mg/kg q2w)	
≥10 and <12,5	0,25
≥12,5 and <14,5	0,30
≥14,5 and <16,5	0,35
≥16,5 and <19	0,40
≥19 and <21	0,45
≥21 and <23,5	0,50
≥23,5 and <25,5	0,55
≥25,5 and <27,5	0,60
≥27,5 and <30	0,65
Pacjenci o masie ciała 30 kg lub większej (3 mg/kg q2w)	
≥30 and <31	0,50
≥31 and <34	0,55
≥34 and <37	0,60
≥37 and <39,5	0,65
≥39,5 and <42,5	0,70
≥42,5 and <45	0,75
≥45 and <48,5	0,80
≥48,5 and <51,5	0,85
≥51,5 and <54,5	0,90
≥54,5 and <57	0,95
≥57 and <63	1,00
≥63	1,1

Tabela 2: Zalecenia w przypadkach neutropenii, małopłytkowości lub zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w leczeniu WMIZS (patrz punkty 4.4 i 4.8):

Zmniejszona bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki x 10^9/l)	**Zalecenie**
ANC powyżej 1	Utrzymać aktualną dawkę sarilumabu.

• ANC 05,-1 z lub bez zakażenia • ANC poniżej 0,5 bez zakażenia	Przerwać leczenie sarilumabem do momentu oceny stanu klinicznego.
ANC poniżej 0,5 związane z zakażeniem	Przerwać leczenie sarilumabem.
Zmniejszona liczba płytek krwi	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki x 10^3/µl)	**Zalecenie**
od 50 do 100	Przerwać stosowanie sarilumabu do chwili uzyskania wartości >100 x 10^3/µl i do momentu oceny stanu klinicznego.
Mniej niż 50	Przerwać leczenie sarilumabem.
Nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych	
Wynik badania laboratoryjnego	**Zalecenie**
AlAT (aminotrnsferaza alaninowa) > od 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Rozważyć właściwą klinicznie modyfikację dawki równocześnie stosowanego metotreksatu (MXT) i (lub) innych produktów leczniczych.
AlAT > od 3 do 5 x GGN	Stosowanie sarilumabu należy przerwać do chwili uzyskania wartości < 3 x GGN i do momentu oceny stanu klinicznego.
AlAT > 5 x GGN	Przerwać leczenie sarilumabem.

Nie badano redukcji dawki sarilumabu w populacji pacjentów z WMIZS. Decyzja o wznowieniu lub przerwaniu podawania sarilumabu powinna być oparta na ocenie medycznej indywidualnego pacjenta. W razie potrzeby należy zmodyfikować lub przerwać dawkę równoczesnego stosowania metotreksatu i (lub) innego leczenia.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki sarilumabu, jeśli od terminu jej przyjęcia upłynęły nie więcej niż 3 dni, należy jak najszybciej podać następną dawkę. Kolejną dawkę należy podać w zaplanowanym terminie. Jeżeli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły 4 lub więcej dni, kolejną dawkę należy podać w zaplanowanym terminie, przy czym nie należy jej podwajać.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania sarilumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sarilumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sarilumabu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia (brzuch, udo i ramię). Sarilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna, uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.

Fiolka
Użycie fiolki jest przeznaczone wyłącznie dla osób należących do fachowego personelu medycznego. Fiolka 175 mg/ml jest gotowym do użycia roztworem do wstrzykiwań, który nie wymaga rozcieńczania. Pobranie dawki z fiolki wymaga użycia sterylnej igły i strzykawki. Igła ani strzykawka nie powinny być ponownie używane.

Zawartość fiolki z sarilumabem nie powinna być mieszana ani przenoszona do zawartości innej fiolki z sarilumabem. Fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Niewykorzystane resztki należy wyrzucić (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń w trakcie leczenia sarilumabem (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku ze względu na zwiększoną częstość występowania zakażeń w tej populacji.

Sarilumabu nie można podawać pacjentom z czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko i korzyści u pacjentów:
- z przewlekłym lub nawrotowym zakażeniem;
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;
- z zakażeniem wirusem HIV;
- z chorobami podstawowymi, które mogą zwiększać ich podatność na zakażenia;
- po kontakcie z gruźlicą; lub
- którzy mieszkali w obszarach lub podróżowali do obszarów endemicznej gruźlicy lub endemicznych mikoz.

Należy przerwać stosowanie sarilumabu, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Po opanowaniu zakażenia leczenie sarilumabem może zostać wznowione zgodnie z decyzją lekarza.

U pacjenta, u którego rozwinie się nowe zakażenie w trakcie leczenia, należy również wykonać bezzwłocznie pełne badania diagnostyczne właściwe dla osoby o obniżonej odporności; należy u niego wdrożyć właściwe leczenie przeciwdrobnoustrojowe i poddać ścisłej obserwacji.

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym sarilumab w leczeniu RZS, odnotowywano ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne,

inwazyjne grzybicze, wirusowe lub powodowane przez inne oportunistyczne drobnoustroje chorobotwórcze. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zakażeń podczas stosowania sarilumabu u pacjentów z RZS należały zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych podczas stosowania sarilumabu z powodu RZS opisywano gruźlicę, kandydozę i pneumocystozę. U niektórych pacjentów z RZS ze współistniejącą gruźlicą zakażenia miały charakter raczej rozsiany niż miejscowy, przy czym większość pacjentów stosowała równocześnie leki immunosupresyjne, takie jak MTX lub kortykosteroidy, które mogą zwiększać ryzyko zakażeń.

Gruźlica
Przed rozpoczęciem leczenia sarilumabem u pacjentów należy przeprowadzić ocenę czynników ryzyka gruźlicy oraz badania w kierunku utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Pacjenci z utajoną lub czynną gruźlicą muszą odbyć standardowe leczenie przeciwprątkowe przed rozpoczęciem leczenia. Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie medycznym, u których nie można potwierdzić przeprowadzenia odpowiedniego kursu leczenia, a także u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku gruźlicy utajonej, jednak z czynnikami ryzyka zakażenia gruźliczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników badania skórnego na obecność tuberkuliny i badania krwi na obecność interferonu gamma gruźlicy (TB), zwłaszcza w przypadku pacjentów ciężko chorych lub z obniżoną odpornością. Do podjęcia decyzji o ewentualnym zastosowaniu leczenia przeciwgruźliczego może być przydatna konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu gruźlicy.

Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych gruźlicy, w tym pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku utajonego zakażenia gruźliczego przed rozpoczęciem leczenia.

Reaktywacja zakażeń wirusowych
Podczas stosowania immunosupresyjnych leków biologicznych opisywano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych. W badaniach klinicznych oceniających sarilumab obserwowano przypadki półpaśca (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych nie donoszono o żadnych przypadkach reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, jednak pacjentów z grupy wysokiego ryzyka reaktywacji tej choroby wykluczano z udziału w tych badaniach.

Parametry laboratoryjne

Liczba granulocytów obojętnochłonnych
Leczenie sarilumabem wiązało się z większą częstością zmniejszenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC) (patrz punkt 4.8). Zmniejszeniu ANC nie towarzyszyła zwiększona częstość występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń.

- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych, tj. z ANC mniejszą niż 2 x 10^9/l. U pacjentów, u których ANC zmniejszy się do mniej niż 0,5 x 10^9/l, zaleca się przerwanie stosowania sarilumabu (patrz punkt 4.2).
- Liczbę granulocytów obojętnochłonnych należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Zalecane modyfikacje dawki zależne od ANC przedstawiono w punkcie 4.2.
- Na podstawie farmakodynamiki zmian ANC, w przypadku rozważania modyfikacji dawki należy korzystać z wyników uzyskanych pod koniec przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami (patrz punkt 5.1).

Liczba płytek krwi
Leczenie sarilumabem wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi w badaniach klinicznych. Zmniejszeniu liczby płytek krwi nie towarzyszyły epizody krwawienia (patrz punkt 4.8).

- Nie zaleca się rozpoczynania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zmniejszoną liczbą płytek krwi poniżej 150 x 10^3/µl. U pacjentów, u których liczba płytek krwi zmniejszy się do mniej niż 50 x 10^3/µl, należy przerwać stosowanie sarilumabu.

- Liczbę płytek krwi należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej. Zalecane modyfikacje dawki zależne od liczby płytek krwi przedstawiono w punkcie 4.2.

Enzymy wątrobowe
Leczenie sarilumabem wiązało się z większą częstością zwiększenia aktywności aminotransferaz. W badaniach klinicznych zwiększenia te były przemijające i nie prowadziły do żadnego klinicznie widocznego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Podwyższoną częstość występowania i wielkość tych zwiększeń obserwowano, gdy w skojarzeniu z sarilumabem stosowano potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. MTX).

Nie zaleca się podejmowania leczenia sarilumabem u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz AlAT lub AspAT ponad 1,5 x GGN. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności AlAT ponad 5 x GGN, należy przerwać stosowanie sarilumabu (patrz punkt 4.2).

Aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować w odstępach od 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 3 miesiące. Jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć wykonanie innych badań czynności wątroby, np. oznaczenie stężenia bilirubiny. Zalecane modyfikacje dawki zależne od stopnia zwiększenia aktywności aminotransferaz przedstawiono w punkcie 4.2.

Nieprawidłowe wartości stężenia lipidów
U pacjentów z przewlekłym zapaleniem stężenie lipidów może być zmniejszone. Leczenie sarilumabem wiązało się ze zwiększaniem wartości parametrów lipidowych, takich jak stężenie cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i (lub) triglicerydów (patrz punkt 4.8).
Parametry lipidowe należy ocenić około 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia sarilumabem, a następnie w około 6 miesięcznych odstępach.
Postępowanie u pacjentów powinno być zgodne z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Perforacja przewodu pokarmowego i zapalenie uchyłków jelitowych

Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego i zapalenia uchyłków jelitowych podczas stosowania sarilumabu. U pacjentów z zapaleniem uchyłków jelitowych lub bez zapalenia uchyłków jelitowych, zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Pacjentów, u których pojawiły się objawy potencjalnie wskazujące na zapalenie uchyłków jelitowych, takie jak ból brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego i (lub) niewyjaśniona zmiana rytmu wypróżnień z towarzyszącą gorączką, należy bezzwłocznie poddać ocenie diagnostycznej w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków jelitowych, które może być związane z perforacją przewodu pokarmowego. Sarilumab należy stosować ostrożnie u pacjentów z owrzodzeniem jelit lub zapaleniem uchyłków jelitowych w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Nowotwory złośliwe

Leczenie lekami immunosupresyjnymi może prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych. Wpływ leczenia sarilumabem na rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany, jednak opisywano ich występowanie w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano reakcje nadwrażliwości towarzyszące stosowaniu sarilumabu (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi z nich były: wysypka w miejscu wstrzyknięcia, wysypka i pokrzywka. Pacjentom należy zalecić, aby uzyskali natychmiastową pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy reakcji nadwrażliwości. W razie pojawienia się anafilaksji lub innej reakcji nadwrażliwości podawanie sarilumabu należy natychmiast przerwać (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia sarilumabem u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Szczepienia

Należy unikać równoczesnego stosowania żywych szczepionek oraz żywych szczepionek atenuowanych w trakcie leczenia sarilumabem, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego takiego postępowania. Brak jest dostępnych danych na temat wtórnej transmisji zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów otrzymujących sarilumab. Przed rozpoczęciem leczenia, wszystkim pacjentom zalecane jest zaktualizowanie wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Odstęp czasowy pomiędzy podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepienia w powiązaniu ze stosowaniem leków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U pacjentów z RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w związku z czym w ramach standardowej opieki nad tymi pacjentami należy dążyć do ograniczenia czynników ryzyka tych chorób (np. nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii).

Polisorbat 20 (E 432)

Ten produkt leczniczy zawiera 2,28 mg polisorbatu 20 na 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej i porównań pomiędzy różnymi badaniami stwierdzono, że równoczesne podawanie metotreksatu (MTX) nie miało wpływu na ekspozycję na sarilumab. Nie powinno dojść do zmiany ekspozycji na MTX w wyniku równoczesnego podawania sarilumabu; nie uzyskano jednak żadnych danych klinicznych. Nie badano stosowania sarilumabu w skojarzeniu z inhibitorami kinaz janusowych (JAK) czy biologicznymi DMARDs, takimi jak antagoniści czynnika nekrozy nowotworu (TNF, ang. *tumour necrosis factor*).

W różnych badaniach *in vitro* i w ograniczonej liczbie badań *in vivo* z udziałem ludzi wykazano, że cytokiny i modulatory cytokin mogą wpływać na ekspresję i aktywność swoistych enzymów (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) cytochromu P450 (CYP), a przez to mogą powodować zmiany farmakokinetyki równocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami tych enzymów. Zwiększone stężenie interleukiny 6 (IL-6) może powodować zmniejszenie aktywności enzymów CYP, tak jak to ma miejsce u pacjentów z RZS, a przez to prowadzić do zwiększenia stężenia leków w porównaniu z pacjentami bez RZS. Blokada przekazywania sygnałów za pośrednictwem receptora IL-6 przez antagonistów IL-6Rα, takich jak sarilumab, może odwracać działanie hamujące IL-6 i przywracać aktywność enzymów CYP, prowadząc do przywrócenia zmienionych stężeń produktów leczniczych.

Modulacja działania IL-6 na enzymy CYP przez sarilumab może być istotna klinicznie dla substratów CYP o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie do potrzeb pacjenta. Po rozpoczęciu lub przerwaniu stosowania sarilumabu u pacjentów leczonych produktami leczniczymi będącymi substratami enzymów CYP należy wykonać badania kontrolujące skuteczność leczenia (np. w przypadku warfaryny) lub oznaczenia stężenia produktu leczniczego (np. teofiliny) i dostosować indywidualną dawkę produktu leczniczego odpowiednio do potrzeb.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie sarilumabem w trakcie stosowania substratów CYP3A4 (np. doustnych środków antykoncepcyjnych lub statyn), ponieważ sarilumab może odwracać działanie hamujące IL-6 i przywracać aktywność CYP3A4, co prowadzi do zmniejszonej ekspozycji na substrat CYP3A4 i jego zmniejszonej aktywności (patrz

punkt 5.2). Nie badano interakcji sarilumabu z substratami innych enzymów CYP (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobiety w okresie rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i w okresie do 3 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Dane na temat stosowania sarilumabu u kobiet w ciąży są niedostępne lub ograniczone.
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ produktu na płodność (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować sarilumabu w trakcie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia sarilumabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sarilumab przenika do mleka kobiecego lub czy jest wchłaniany do krążenia ogólnego po jego spożyciu. Nie przeprowadzono badań przenikania sarilumabu do mleka u zwierząt (patrz punkt 5.3).
Ponieważ IgG1 przenikają do mleka kobiecego, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie sarilumabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące wpływu sarilumabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano zaburzeń płodności u samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Kevzara nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zapalenie jamy nosowo-gardłowej (36,6%), neutropenia (31,2%), infekcja górnych dróg oddechowych (14,0%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (9,7%), zapalenie gardła (9,7%) i podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (9,7%).

Najczęstszym działaniem niepożądanym, które skutkowało trwałym przerwaniem terapii sarilumabem, była neutropenia (5,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli zgłaszano w badaniach klinicznych. Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane u pacjentów z WMIZS, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zalecaną sarilumabu

Klasyfikacja układów i narządów według konwencji MedDRA	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych [*]
		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej[‡]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia[†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia[††]

[*] Obejmuje infekcję górnych dróg oddechowych i wirusową infekcję górnych dróg oddechowych
[‡] Obejmuje zapalenie jamy nosowo-gardłowej i zapalenie gardła
[†] Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofili
[††] Obejmuje rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcję w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywkę w miejscu wstrzyknięcia, nadmierne ocieplenie w miejscu wstrzyknięcia

Zakażenia
W badaniu dotyczącym WMIZS częstość występowania zakażeń wynosiła 146,6 zdarzeń na 100 pacjentolat. Najczęściej obserwowanymi zakażeniami były zapalenie jamy nosowo-gardłowej (36,6%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (14,0%). Większość zakażeń jamy nosowo-gardłowej i zakażeń górnych dróg oddechowych miało łagodne nasilenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
W badaniu dotyczącym WMIZS reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR, ang. *injection site reactions*) wystąpiły u 13 (14,0%) pacjentów, a najczęściej zgłaszanym ISR był rumień w miejscu wstrzyknięcia (9,7%). Większość tych zdarzeń miało charakter łagodny i żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała przerwania leczenia ani przerwania podawania dawki.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych
Liczba granulocytów obojętnochłonnych
W badaniu dotyczącym WMIZS zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1 x 10^9/l wystąpiło u 10/52 (19,2%) pacjentów o masie ciała ≥30 kg i u 20/41 (48,8%) pacjentów o masie ciała od 10 do <30 kg. Częstość zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była wyższa do 12. tygodnia. Zmniejszenie ANC nie było związane z występowaniem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń.

Liczba monocytów
W badaniu dotyczącym WMIZS zmniejszenie liczby monocytów wystąpiło u 4 (4,3%) pacjentów i miało łagodne nasilenie oraz nie było ciężkie.

Enzymy wątrobowe
W badaniu dotyczącym WMIZS u jednego (1,1%) pacjenta stwierdzono zwiększenie aktywności ALT więcej niż 3-krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN). Ogółem u dziewięciu (9,7%) pacjentów

stwierdzono podwyższoną aktywność ALT, u większości o łagodnym nasileniu i u wszystkich nie była ona ciężka.

Lipidy
W badaniu dotyczącym WMIZS stężenie trójglicerydów ≥150 mg/dl (1 x GGN) obserwowano u jednego (1,1%) pacjenta. Ogółem u trzech (3,2%) pacjentów zaobserwowano zwiększone stężenie triglicerydów, wszystkie miały łagodne nasilenie i nie były ciężkie. Nie zaobserwowano znaczących zmian w średnich stężeniach LDL, HDL ani całkowitego cholesterolu podczas całego 156-tygodniowego okresu leczenia.

Immunogenność
W populacji pacjentów z WMIZS u 3 (4,3%) pacjentów leczonych zalecaną dawką stwierdzono odpowiedź przeciwciał przeciwlekowych (ADA). Przeciwciała neutralizujące wykryto u jednego pacjenta z WMIZS z odpowiedzią ADA. Ze względu na niewielką częstość występowania ADA wpływ obecności tych przeciwciał na bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność sarilumabu jest nieznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania produktu Kevzara. W przypadku przedawkowania pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji, leczyć objawowo i w razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC14

Mechanizm działania

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (podklasy IgG1), które wiąże się swoiście z rozpuszczalnymi i związanymi z błoną komórkową receptorami IL-6 (IL-6Rα) oraz hamuje IL-6-zależne przekazywanie sygnałów z udziałem powszechnie występującej, przekazującej sygnały glikoproteiny 130 (gp130) oraz przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT-3).

W badaniach czynnościowych z użyciem ludzkich komórek, sarilumab wykazywał zdolność blokowania szlaku sygnalizacyjnego IL-6, co mierzono jako zahamowanie STAT-3, wyłącznie w obecności IL-6.

IL-6 jest cytokiną plejotropową, która stymuluje różnego rodzaju reakcje komórkowe, takie jak proliferacja, różnicowanie, przeżycie i apoptoza, a ponadto może aktywować hepatocyty, w wyniku czego uwalniają one białka ostrej fazy, w tym białko C-reaktywne (CRP) i amyloid surowiczy A. Zwiększone stężenie IL-6 stwierdza się w płynie stawowym pacjentów z RZS i wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS). IL-6 pełni ważną rolę w patologicznym zapaleniu i niszczeniu stawów, czyli w procesach charakterystycznych dla RZS i WMIZS. IL-6 bierze udział w różnych procesach fizjologicznych, takich jak migracja i aktywacja limfocytów T,

limfocytów B, monocytów i osteoklastów, co prowadzi do ogólnoustrojowego zapalenia, zapalenia błony maziowej stawów i niszczenia tkanki kostnej u pacjentów z RZS i WMIZS.

Działanie sarilumabu zmniejszające zapalenie wiąże się ze zmianami wyników badań laboratoryjnych, takimi jak zmniejszenie ANC i zwiększenie stężenia lipidów (patrz punkt 4.4).

Działania farmakodynamiczne

Po podaniu pojedynczej dawki podskórnej (sc.) 200 mg i 150 mg sarilumabu u pacjentów z RZS obserwowano szybkie zmniejszenia stężenia CRP. Wartości tego stężenia powracały do normy już po 4 dniach od rozpoczęcia leczenia. Po podaniu pojedynczej dawki sarilumabu u pacjentów z RZS uzyskiwano zmniejszenie ANC do najmniejszego poziomu po 3 – 4 dniach, po czym liczba ta stopniowo powracała do wartości wyjściowej (patrz punkt 4.4). Leczenie sarilumabem prowadziło do zmniejszenia stężenia fibrynogenu i surowiczego amyloidu A i do zwiększenia stężenia hemoglobiny i albuminy w surowicy. Po podaniu sarilumabu u pacjentów z WMIZS obserwowano zmniejszenie CRP, odczynu Biernackiego (OB) i liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Skuteczność kliniczna

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sarilumabu oceniano w wieloośrodkowym, otwartym, obejmującym dwie fazy badaniu u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS), rozpoznanym według kryteriów American College of Rheumatology (ACR), u których uzyskano niewystarczającą odpowiedź kliniczną na dotychczasowe leczenie. Badanie podzielono na część mającą na celu ustalenie zakresu dawek oraz część potwierdzającą. W 12-tygodniowej fazie leczenia podstawowego w części ustalającej zakres dawek badano trzy dawki. Po wyborze dawki pacjentów włączono do badania w celu otrzymywania zalecanej dawki [3 mg/kg co 2 tygodnie (q2w) u 42 pacjentów o masie ciała ≥30 kg (grupa A) i 4 mg/kg q2w u 31 pacjentów o masie ciała ≥10 kg i <30 kg (grupa B)]. Łącznie leczono 101 pacjentów, w tym 73 pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat dawkowania od początku badania i 20 pacjentów, którym zmieniono dawkę na zalecaną w trakcie badania.

Skuteczność sarilumabu u dzieci i młodzieży z WMIZS opiera się na ekstrapolacji farmakokinetycznej (PK) i ustalonej skuteczności sarilumabu u pacjentów z RZS. Ekstrapolacja jest dodatkowo poparta oceną skuteczności, która została przeprowadzona i oparta na wskaźniku odpowiedzi JIA ACR 70 i 90, zmianie od wartości początkowej dla Juvenile Arthritis Disease Activity Score-27 (JADAS) i odsetku pacjentów z remisją kliniczną. Skuteczność oceniano do 48 tygodni u 73 pacjentów, którzy otrzymali zalecaną dawkę od początku badania.

Spośród tych 73 pacjentów, średni czas trwania choroby na początku badania i JADAS-27 wynosiły odpowiednio 2,48 roku i 22,73 roku. Na początku badania 84,9% pacjentów otrzymywało co najmniej jeden csDMARD (głównie MTX), 13,7% otrzymywało ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy, a 19,2% było wcześniej leczonych biologicznymi DMARD (głównie TNF-1). Leczeni pacjenci mieli podtypy MIZS, które na początku choroby obejmowały czynnik reumatoidalny dodatni (17,8%), ujemny wielostawowy MIZS (65,8%) lub rozszerzone nielicznostawowe MIZS (16,4%).

Odpowiedź kliniczna
Odpowiedzi ACR na MIZS były widoczne już w 2. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR 70 na MIZS wynosił 76,7% i 87,7% odpowiednio w 12. i 48. tygodniu, a odsetek odpowiedzi ACR 90 na MIZS wynosił 42,5% i 69,9% odpowiednio w 12. i 48. tygodniu.

Zmiana od wartości początkowej w JADAS-27 CRP wynosiła -17,46 w 12. tygodniu i -20,75 w 48. tygodniu u pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę. W 48. tygodniu 51,6% pacjentów przyjmujących zalecaną dawkę było w remisji (nieaktywna choroba według kryteriów Wallace'a przez 6 kolejnych miesięcy).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kevzara (sarilumab) w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego idiopatycznego zapalenia stawów (w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)
Farmakokinetykę sarilumabu u pacjentów z WMIZS scharakteryzowano na podstawie obserwacji i analizy farmakokinetycznej populacji, która obejmowała 101 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, którzy byli leczeni wielokrotnymi dawkami sarilumabu podawanymi podskórnie.

W przypadku schematu dawkowania 3 mg/kg sarilumabu (pacjenci o masie ciała ≥30 kg) podawanego co 2 tygodnie, oszacowane średnie wartości (± odchylenie standardowe, SD, ang. *standard deviation*) pole pod krzywą (AUC), C_{min} i C_{max} sarilumabu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 294 ± 148 mg.doba/l, 9,84 ± 6,35 mg/l i 29,2 ± 15,0 mg/l według analizy PK populacji.

W przypadku schematu dawkowania 4 mg/kg sarilumabu (pacjenci o masie ciała 10 do <30 kg) podawanego co 2 tygodnie, oszacowane średnie wartości (± SD) AUC, C_{min} i C_{max} sarilumabu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 375 ± 102 mg.doba/l, 14,5 ± 8,56 mg/l i 37,3 ± 8,10 mg/l według analizy PK populacji.

Zgodnie z danymi dla dorosłych pacjentów z RZS, sarilumab jest eliminowany za pośrednictwem szlaków o kinetyce liniowej i nieliniowej. U pacjentów z WMIZS te równoległe szlaki eliminacji leku prowadzą do początkowego czasu półtrwania wynoszącego od 5 do 7 dni. Czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego był o około 10 tygodni dłuższy w porównaniu z dorosłymi pacjentami z RZS. Po podaniu podskórnym w 48. tygodniu, współczynnik akumulacji był około 5-krotnie większy w oparciu o zaobserwowane średnie stężenia minimalne (11,6 mg/l i 14,2 mg/l) w porównaniu z ekspozycją na pojedynczą dawkę (2,24 mg/l i 3,10 mg/l) odpowiednio dla dawek wynoszących 3 i 4 mg/kg podawanych co 2 tygodnie. Stężenia w stanie stacjonarnym mieściły się w zakresie ekspozycji u dorosłych pacjentów z RZS po podaniu dawki 200 mg co 2 tygodnie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, oceny ryzyka kancerogenezy oraz badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego sarilumabu. Dane naukowe dotyczące zahamowania IL-6Rα wskazują głównie na działanie przeciwnowotworowe w licznych mechanizmach, przede wszystkim obejmujących zahamowanie STAT-3. W badaniach *in vitro* i *in vivo* z sarilumabem przy użyciu linii ludzkich komórek nowotworowych wykazano zahamowanie aktywacji STAT-3, a na modelach zwierzęcych z ksenoprzeszczepami ludzkich nowotworów wykazano zahamowanie wzrostu nowotworów.

W badaniach dotyczących płodności przeprowadzonych u samców i samic myszy z użyciem mysiego przeciwciała zastępczego przeciwko mysiemu receptorowi IL-6Rα nie wykazano zaburzenia płodności.

W badaniu nad wzmocnioną toksycznością przed- i poporodową ciężarnym małpom Cynomolgus podawano sarilumab raz na tydzień dożylnie od wczesnego okresu ciąży do naturalnego porodu (około

21 tygodni). Ekspozycja matki do poziomu około 83 razy większego od ekspozycji u ludzi według AUC po podskórnych dawkach 200 mg co 2 tygodnie nie powodowała niekorzystnych skutków u matki czy zarodka lub płodu. Sarilumab nie wpływał na utrzymanie ciąży czy na noworodki oceniane w okresie do 1 miesiąca po porodzie, jeśli chodzi o pomiary masy ciała, parametry rozwoju czynnościowego czy morfologicznego, w tym oceny szkieletu, immunofenotypowanie limfocytów krwi obwodowej i oceny mikroskopowe. Sarilumab był wykrywany w surowicy noworodków w wieku do 1 miesiąca. Nie badano wydzielania sarilumabu do mleka małp Cynomolgus.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Arginina
Polisorbat 20 (E432)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ze względu na brak dostępnych badań dotyczących zgodności farmaceutycznej niniejszego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
2 lata

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Fiolka (szkło typu 1) zawierająca 1,54 ml roztworu jest zamknięta korkiem bromobutylowym pokrytym ETFE i zabezpieczona aluminiowym kapslem ze zrywalnym wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań:
- 2 fiolki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór przed użyciem należy dokładnie obejrzeć. Roztworu nie należy używać, jeśli jest mętny, odbarwiony lub zawiera cząstki bądź też gdy dowolna część urządzenia wygląda na uszkodzoną.

Każda fiolka zawiera nadmiar roztworu zapewniający wystarczającą objętość do pobrania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu należy umieścić strzykawkę od fiolki w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/013

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwca 2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 kwietnia 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
12144
USA

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Hochst
65926 Frankfurt am Main
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Kevzara, w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format karty pacjenta, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty z Krajowym Organem Właściwym.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Kevzara jest dostępny, fachowy personel medyczny, który będzie przepisywać produkt leczniczy Kevzara ma dostęp do karty pacjenta.

Karta pacjenta powinna zawierać następujące, istotne elementy:
- Ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego leczącego pacjenta w każdym czasie, w tym w razie nagłej konieczności, że pacjent stosuje lek Kevzara.
- Informację, że stosowanie leku Kevzara może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, neutropenii oraz perforacji jelit.
- Informację dla pacjentów i/lub rodziców i/lub opiekunów o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ciężkimi zakażeniami lub perforacjami przewodu pokarmowego oraz, że w razie wystąpienia tych objawów, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej.
- Dane kontaktowe do lekarza, który przepisał lek Kevzara.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20 E432, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/009 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1196/001 2 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/002 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE bez Blue Box – 2 AMPUŁKO-STRZYKAWKI (OPAKOWANIE ZBIORCZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
2 ampułko-strzykawki. Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/002 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEVZARA 150 mg iniekcja
sarilumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20 E432, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/1196/010 1 ampułko-strzykawka
EU/1/17/1196/003 2 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/004 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE bez Blue Box – 2 AMPUŁKO-STRZYKAWKI (OPAKOWANIE ZBIORCZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
2 ampułko-strzykawki. Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/004 6 ampułko-strzykawek (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg strzykawka

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEVZARA 200 mg iniekcja
sarilumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20 E432, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/011 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/17/1196/005 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/006 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE bez Blue Box – 2 WSTRZYKIWACZE (OPAKOWANIE ZBIORCZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (131,6 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/006 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 150 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEVZARA 150 mg iniekcja
sarilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20 E432, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/012 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/17/1196/007 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze: 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/008 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE bez Blue Box – 2 WSTRZYKIWACZE (OPAKOWANIE ZBIORCZE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań
2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Część opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tutaj otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…
Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/008 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (3 opakowania po 2)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

kevzara 200 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

WSTRZYKIWACZ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEVZARA 200 mg iniekcja
sarilumab
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1,14 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE - FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KEVZARA 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
sarilumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 270 mg sarilumabu w 1,54 ml roztworu (175 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, arginina, polisorbat 20 E432, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

270mg/1,54 ml
roztwór do wstrzykiwań
2 fiolki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Wyłącznie do jednorazowego użycia
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Kevzara należy podać w ciągu 14 dni i nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

Data wyjęcia z lodówki:…/…/…

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1196/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku uwzględnienia pisma Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA FIOLKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

KEVZARA 175 mg/ml iniekcja
sarilumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

sc.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

270 mg/1,54 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Poza niniejszą ulotką pacjent otrzyma kartę pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, które pacjent potrzebuje przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Kevzara.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara
3. Jak stosować lek Kevzara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kevzara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Kevzara
Lek Kevzara zawiera substancję czynną sarilumab. Jest to rodzaj białka zwany przeciwciałem monoklonalnym.

W jakim celu stosuje się lek Kevzara
Lek Kevzara stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jeżeli wcześniejsze leczenie nie działało wystarczająco dobrze lub było źle tolerowane. Lek Kevzara można stosować pojedynczo lub razem z lekiem zwanym metotreksatem.
Może pomóc pacjentowi poprzez:
- spowolnienie procesu uszkadzania stawów
- poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych czynności.

Lek Kevzara stosuje się w leczeniu osób dorosłych z polimialgią reumatyczną po wcześniejszym zastosowaniu kortykosteroidów z niewystarczającą skutecznością lub jeśli u pacjenta doszło do nawrotu choroby podczas stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Lek Kevzara można stosować pojedynczo lub razem z lekiem z grupy kortykosteroidów.

Jak działa lek Kevzara
- Kevzara przyłącza się do innego białka zwanego receptorem interleukiny 6 (IL-6) i blokuje jego działanie.
- IL-6 pełni ważną rolę w rozwoju objawów RZS, takich jak ból, obrzęknięte stawy, sztywność poranna i uczucie zmęczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara

Kiedy nie stosować leku Kevzara:
- jeśli pacjent ma uczulenie na sarilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma czynne, ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent ma jakiekolwiek zakażenie lub często miewa zakażenia. Lek Kevzara może obniżać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń: oznacza to, że może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia lub może pogorszyć przebieg zakażenia.
- jeśli pacjent choruje na gruźlicę, ma objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, chudnięcie, apatia, niewielka gorączka) lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę. Przed podaniem leku Kevzara lekarz wykona u pacjenta badania pod kątem gruźlicy.
- jeśli pacjent chorował na wirusowe zapalenie wątroby lub inną chorobę wątroby. Przed użyciem leku Kevzara lekarz wykona badanie krwi oceniające czynność wątroby.
- jeśli pacjent choruje na zapalenie uchyłków (chorobę dolnego odcinka jelit) lub chorobę wrzodową żołądka lub jelit bądź też pojawią się u niego takie objawy, jak gorączka i ból brzucha, które nie będą ustępować.
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek w przeszłości na jakąkolwiek chorobę nowotworową.
- jeśli u pacjenta wykonywano ostatnio jakiekolwiek szczepienie lub jest planowane wykonanie u niego szczepienia.

Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Przed podaniem pacjentowi leku Kevzara zostaną u niego wykonane badania krwi. Będą również wykonywane badania diagnostyczne w trakcie leczenia. Ma to na celu wykrycie zmniejszenia liczby krwinek, problemów z wątrobą lub zmian stężenia cholesterolu.

Za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Kevzara, należy zapisać nazwę leku, datę podania i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po słowie „Lot") i zachować te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież
Nie badano stosowania leku Kevzara w ampułko-strzykawce u dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawowym młodzieńczym zapaleniem stawów (WMIZS) i nie jest on przeznaczony do stosowania u dzieci.
Lek Kevzara nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
Lek Kevzara nie może być stosowany u dzieci z WMIZS o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Lek Kevzara a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre inne leki. Również niektóre inne leki mogą mieć wpływ na sposób działania leku Kevzara.

W szczególności nie należy stosować leku Kevzara i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje:
- leki z grupy zwanej „inhibitorami kinaz janusowych (JAK)" (stosowane w leczeniu takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów i nowotwory)
- inne leki biologiczne stosowane w leczeniu RZS.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre leki: oznacza to, że może być konieczna zmiana dawki tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli stosuje którykolwiek z następujących leków:
- statyny stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
- doustne środki antykoncepcyjne
- teofilina stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Kevzara.
- Nie stosować leku Kevzara u kobiet w ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zaleci jego stosowanie.
- Nie wiadomo, jak lek Kevzara wpłynie na nienarodzone dziecko.
- Pacjentka i jej lekarz powinni zadecydować, czy można u niej zastosować lek Kevzara, jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Stosowanie leku Kevzara nie powinno wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jednak jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie lub źle się czuje po zastosowaniu leku Kevzara, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

KEVZARA zawiera polisorbat 20
Ten produkt leczniczy zawiera 2,28 mg polisorbatu 20 na 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli ma się stwierdzone alergie.

3. Jak stosować lek Kevzara

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu RZS lub polimialgii reumatycznej. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli pacjenci
Zalecana dawka to wstrzyknięcie 200 mg podawane co dwa tygodnie.
- Lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od wyników badań krwi.

Lek Kevzara podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Posługiwanie się ampułko-strzykawką
- Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka pokażą pacjentowi, jak wstrzykiwać lek Kevzara. Na podstawie tych instrukcji, pacjent będzie mógł stosować lek Kevzara samodzielnie lub przy pomocy opiekuna po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia.
- Należy uważnie zapoznać się z treścią „Instrukcji użycia" dołączonej do opakowania.
- Ampułko-strzykawką należy posługiwać się dokładnie w sposób opisany w „Instrukcji użycia".

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kevzara
W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Kevzara należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Kevzara
Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły nie więcej niż 3 dni:
- należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę,
- a następnie wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie.

Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły 4 lub więcej dni, należy wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie. Nie wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.
W razie wątpliwości dotyczących terminu wstrzyknięcia następnej dawki należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku Kevzara
Nie przerywać stosowania leku Kevzara bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działanie niepożądane
Natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przypuszcza, że rozwinęło się u niego **zakażenie** (które może wystąpić u 1 na 10 osób). Objawy zakażenia mogą obejmować gorączkę, pocenie się lub dreszcze.

Inne działania niepożądane
W razie wystąpienia następujących działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

Dorośli
Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
- zmniejszenie liczby białych krwinek stwierdzone w badaniach krwi

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- zakażenia zatok przynosowych lub gardła, zatkany nos lub katar i ból gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- zakażenie dróg moczowych
- opryszczka wargowa (opryszczka jamy ustnej)
- zmniejszenie liczby płytek krwi stwierdzone w badaniach krwi
- zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie triglicerydów stwierdzone w badaniach krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie i świąd)
- stan zapalny tkanki podskórnej
- zakażenie płuc

Niezbyt często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 100 osób)
-
- zapalenie uchyłków jelitowych (choroba jelit, występująca często z bólem brzucha, nudnościami i wymiotami, gorączką, zaparciem lub rzadziej z biegunką).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób)
- perforacja żołądka lub jelit (dziura, która rozwija się w ścianie jelita).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kevzara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Po wyjęciu z lodówki nie przechowywać leku Kevzara w temperaturze powyżej 25°C.
- Datę wyjęcia leku z lodówki należy wpisać w miejscu wskazanym na opakowaniu zewnętrznym.
- Zużyć zawartość strzykawki w ciągu 14 dni od jej wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
- Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leku nie należy używać, jeśli roztwór w strzykawce jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki stałe bądź też gdy dowolna część ampułko-strzykawki wygląda na uszkodzoną.

Po użyciu umieścić strzykawkę w pojemniku odpornym na przekłucie. Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kevzara
- Substancją czynną leku jest sarilumab.
- Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 lub 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: arginina, histydyna, polisorbat 20 (E 432), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Kevzara i co zawiera opakowanie
Kevzara jest klarownym roztworem do wstrzykiwań w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego w ampułko-strzykawce.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 1,14 ml roztworu i dostarcza pojedynczą dawkę. Lek Kevzara jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 ampułko-strzykawki oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 opakowania, każde po 2 ampułko-strzykawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Kevzara jest dostępny w ampułko-strzykawkach po 150 mg lub 200 mg.

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Francja

Wytwórca
Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

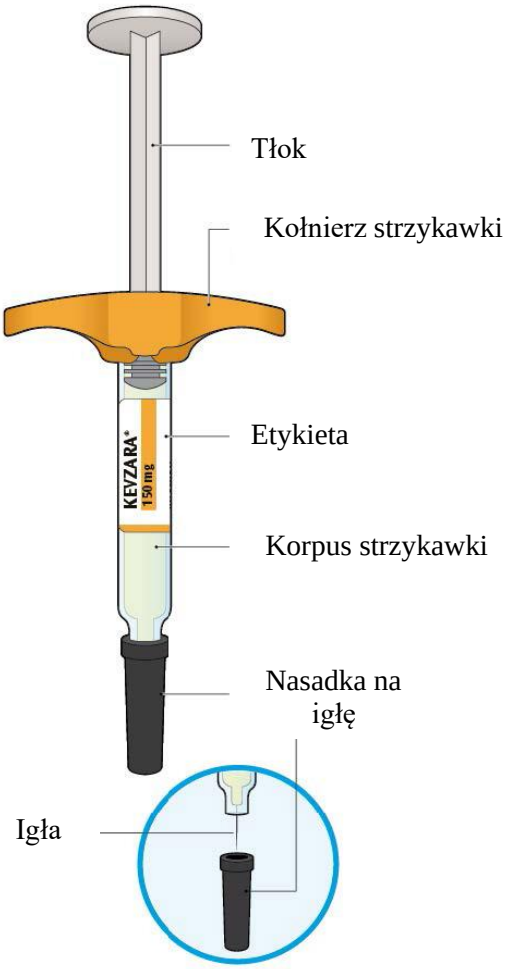
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części ampułko-strzykawki leku Kevzara.



Ważne informacje

To urządzenie jest jednodawkową ampułko-strzykawką (nazywaną w tej instrukcji „strzykawką”). Strzykawka zawiera 150 mg leku Kevzara przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego) co dwa tygodnie.

Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób stosowania strzykawki przed wykonaniem pierwszego wstrzyknięcia.

Zalecenia

- ✓ Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem strzykawki.
- ✓ Należy sprawdzić, czy pacjent ma odpowiedni lek we właściwej dawce.
- ✓ Niezużyte strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
- ✓ W trakcie podróży opakowanie należy przechowywać w torbie termoizolacyjnej zawierającej wkład chłodzący.
- ✓ Przed użyciem odłożyć strzykawkę na co najmniej 30 minut, aby ogrzała się do temperatury pokojowej.

✓ Zużyć zawartość strzykawki w ciągu 14 dni od jej wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
✓ Przechowywać strzykawkę w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Czynności zabronione
✗ Nie używać strzykawki, jeśli została uszkodzona, brakuje nasadki na igłę lub nasadka na igłę nie jest zamocowana.
✗ Nasadkę na igłę można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
✗ Nie dotykać igły.
✗ Nie próbować nakładać nasadki z powrotem na strzykawkę.
✗ Nie używać strzykawki ponownie.
✗ Nie zamrażać i nie podgrzewać strzykawki.
✗ Po wyjęciu strzykawki z lodówki nie należy jej przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.
✗ Nie wystawiać strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
✗ Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.

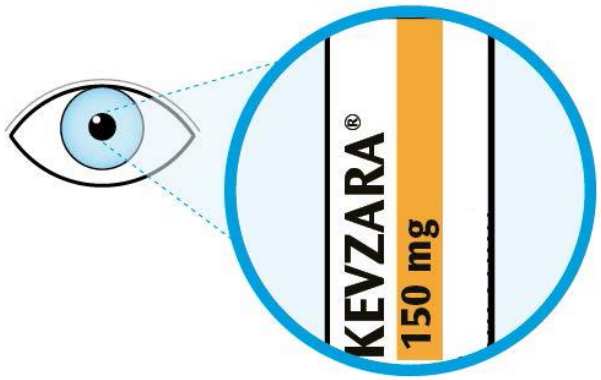
Z wszelkimi innymi pytaniami należy zwracać się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Etap A: Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

1. Przygotować cały potrzebny sprzęt na czystym, płaskim blacie roboczym.
- Potrzebny będzie gazik nasączony alkoholem, wacik lub gaza oraz pojemnik odporny na przekłucie.
- Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania, trzymając ją na środku korpusu. Pozostałe strzykawki pozostawić w opakowaniu w lodówce.

2. Przyjrzeć się etykiecie.
- Sprawdzić, czy jest odpowiedni lek we właściwej dawce.
- Sprawdzić termin ważności (EXP).

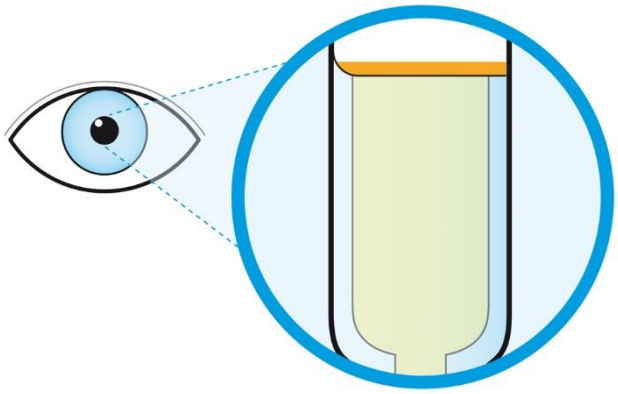
✗ **Nie używać** strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął.



3. Przyjrzeć się lekowi.

- Sprawdzić, czy płyn jest klarowny, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza, jest to normalne.

✗ **Nie wstrzykiwać**, jeśli płyn jest mętny, zmienił barwę lub są w nim widoczne cząstki stałe.



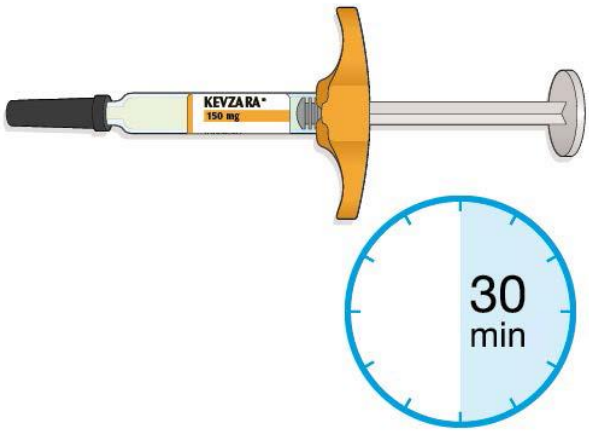
4. Położyć strzykawkę na płaskim blacie i odczekać co najmniej 30 minut, aby ogrzała się do temperatury pokojowej (<25°C)**.**

- Użycie strzykawki doprowadzonej do temperatury pokojowej może zmniejszyć dyskomfort związany z wykonywaniem zastrzyku.

✗ **Nie używać** strzykawki, jeśli jest przechowywana poza lodówką dłużej niż 14 dni.

✗ **Nie podgrzewać** strzykawki, odłożyć ją, aż sama się ogrzeje.

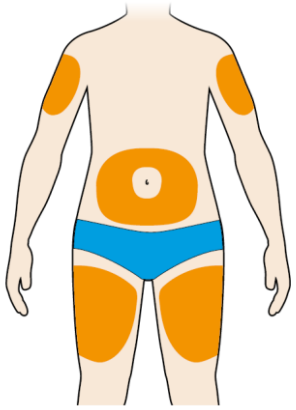
✗ **Nie wystawiać** strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka o średnicy 5 cm. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, można je też wykonać w zewnętrzną okolicę ramienia.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

✗ **Nie wstrzykiwać** w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.



● Miejsca wstrzyknięcia

6. Przygotować miejsce wstrzyknięcia.

- Umyć ręce.
- Oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.

✗ **Nie dotykać** ponownie miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem zastrzyku.

Etap B: Wykonanie wstrzyknięcia – wykonać etap B dopiero po zakończeniu etapu A „Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia”.

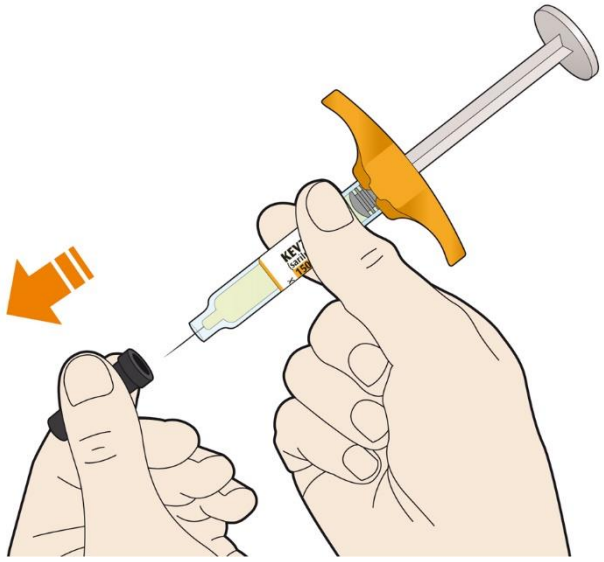
1. Zdjąć nasadkę z igły.

- Trzymać strzykawkę, chwytając ją za środek korpusu, z igłą skierowaną od siebie.
- Trzymać rękę z dala od tłoka.

✗ **Nie usuwać** ze strzykawki pęcherzyków powietrza.

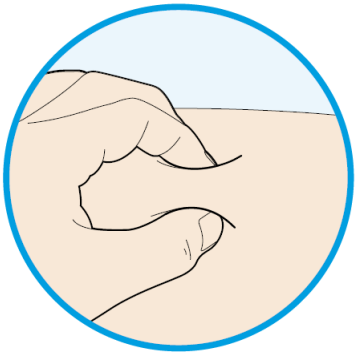
✗ **Nie usuwać** nasadki z igły do momentu, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

✗ **Nie nakładać** nasadki na igłę ponownie.

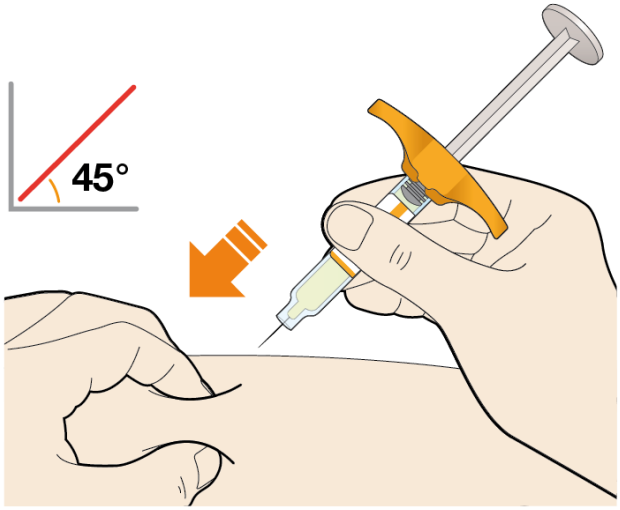


2. Uchwycić fałd skórny.

- Użyć kciuka i palca wskazującego do uchwycenia fałdu skórnego w miejscu wstrzyknięcia.

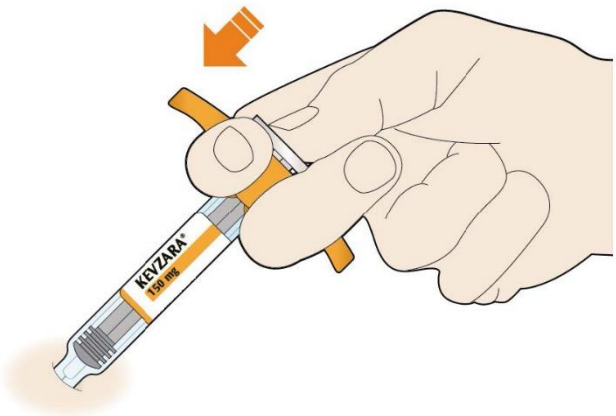


3. Wkłuć igłę w fałd skórny pod kątem około 45º.



4. Wcisnąć tłok.

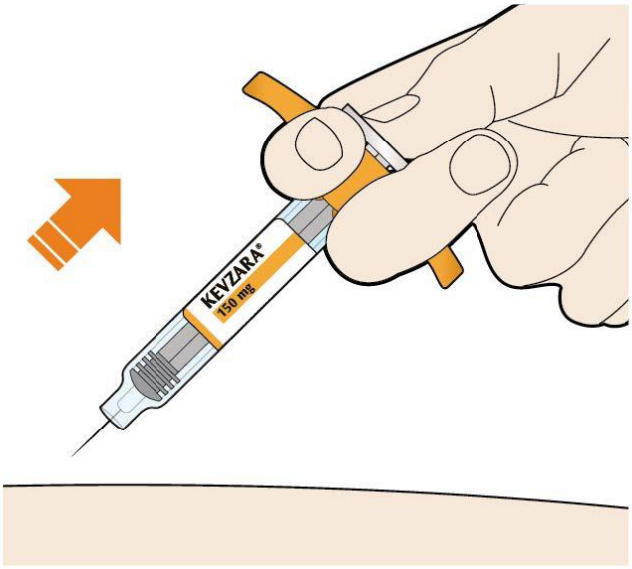
- Powoli wciskać tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta.



5. Przed wyjęciem igły sprawdzić, czy strzykawka jest pusta.

- Wyciągnąć igłę pod takim kątem, pod jakim została wkłuta.
- Jeśli pokaże się krew, docisnąć wacik lub gazę do miejsca wykonania wstrzyknięcia.

✗ **Nie pocierać** skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



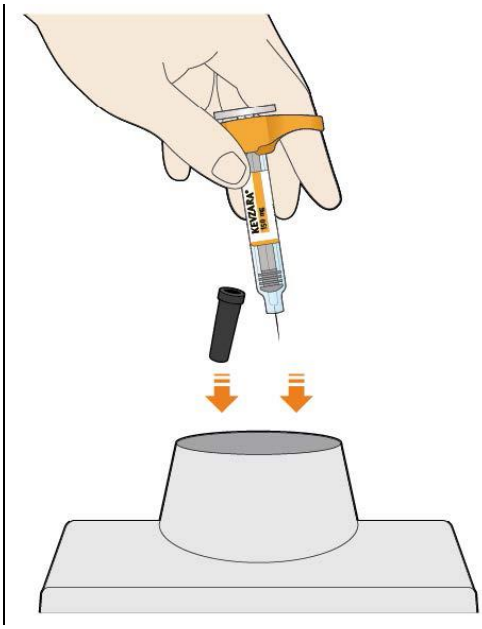
6. Usunąć zużytą strzykawkę i nasadkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.

- Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

✗ **Nie nakładać** nasadki na igłę ponownie.

✗ **Nie wyrzucać** zużytej strzykawki do domowego pojemnika na odpadki.

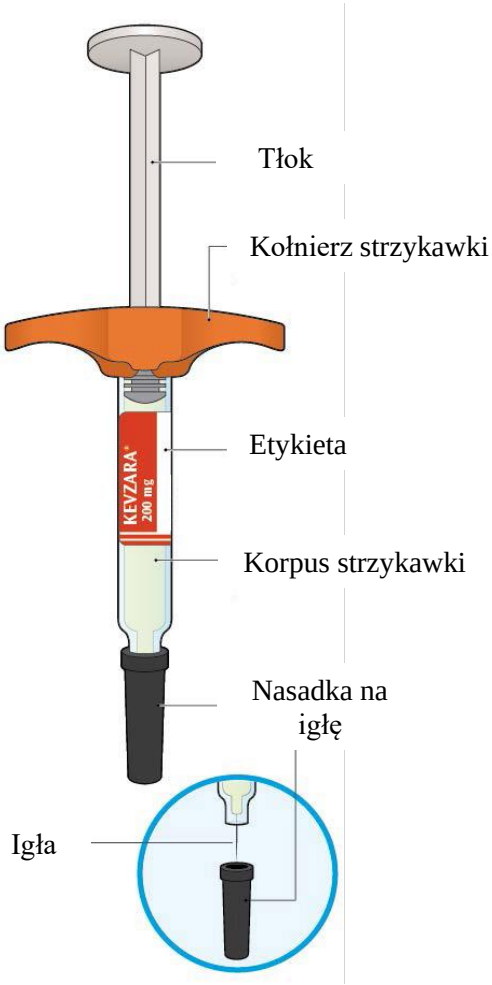
✗ **Nie należy** usuwać zużytego pojemnika odpornego na przekłucie do domowego pojemnika na odpadki, chyba że pozwalają na to lokalne przepisy. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.



Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
sarilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części ampułko-strzykawki leku Kevzara.



Ważne informacje

To urządzenie jest jednodawkową ampułko-strzykawką (nazywaną w tej instrukcji „strzykawką"). Strzykawka zawiera 200 mg leku Kevzara przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego) co dwa tygodnie.

Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób stosowania strzykawki przed wykonaniem pierwszego wstrzyknięcia.

Zalecenia

- ✓ Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem strzykawki.
- ✓ Należy sprawdzić, czy pacjent ma odpowiedni lek we właściwej dawce.
- ✓ Niezużyte strzykawki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
- ✓ W trakcie podróży opakowanie należy przechowywać w torbie termoizolacyjnej zawierającej wkład chłodzący.
- ✓ Przed użyciem odłożyć strzykawkę na co najmniej 30 minut, aby ogrzała się do temperatury pokojowej.

✓ Zużyć zawartość strzykawki w ciągu 14 dni od jej wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
✓ Przechowywać strzykawkę w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Czynności zabronione
✗ Nie używać strzykawki, jeśli została uszkodzona, brakuje nasadki na igłę lub nasadka na igłę nie jest zamocowana.
✗ Nasadkę na igłę można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
✗ Nie dotykać igły.
✗ Nie próbować nakładać nasadki z powrotem na strzykawkę.
✗ Nie używać strzykawki ponownie.
✗ Nie zamrażać i nie podgrzewać strzykawki.
✗ Po wyjęciu strzykawki z lodówki nie należy jej przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.
✗ Nie wystawiać strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
✗ Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.

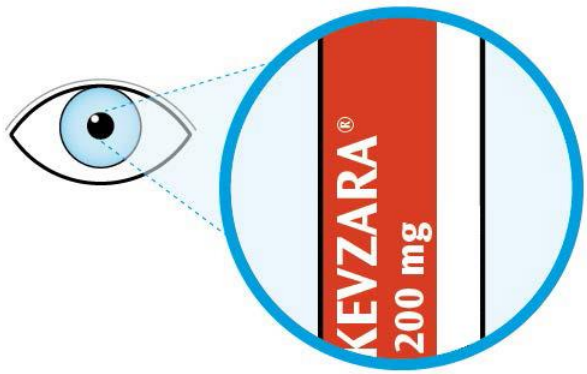
Z wszelkimi innymi pytaniami należy zwracać się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Etap A: Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

1. Przygotować cały potrzebny sprzęt na czystym, płaskim blacie roboczym.
- Potrzebny będzie gazik nasączony alkoholem, wacik lub gaza oraz pojemnik odporny na przekłucie.
- Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania, trzymając ją na środku korpusu. Pozostałe strzykawki pozostawić w opakowaniu w lodówce.

2. Przyjrzeć się etykiecie.
- Sprawdzić, czy jest ma odpowiedni lek we właściwej dawce.
- Sprawdzić termin ważności (EXP).

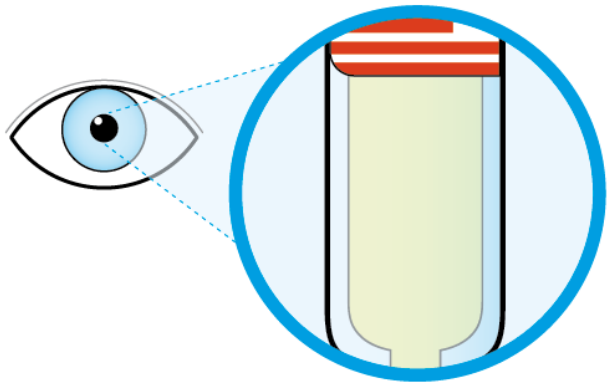
✗ **Nie używać** strzykawki, jeśli termin ważności już upłynął.



3. Przyjrzeć się lekowi.

- Sprawdzić, czy płyn jest klarowny, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza, jest to normalne.

✗ **Nie wstrzykiwać**, jeśli płyn jest mętny, zmienił barwę lub są w nim widoczne cząstki stałe.



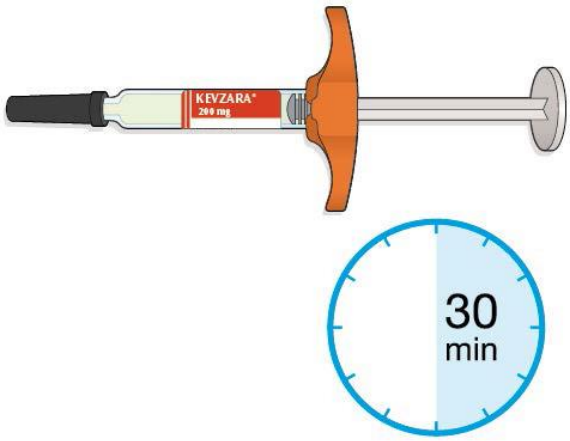
4. Położyć strzykawkę na płaskim blacie i odczekać co najmniej 30 minut, aby ogrzała się do temperatury pokojowej (<25°C).

- Użycie strzykawki doprowadzonej do temperatury pokojowej może zmniejszyć dyskomfort związany z wykonywaniem zastrzyku.

✗ **Nie używać** strzykawki, jeśli jest przechowywana poza lodówką dłużej niż 14 dni.

✗ **Nie podgrzewać** strzykawki, odłożyć ją, aż sama się ogrzeje.

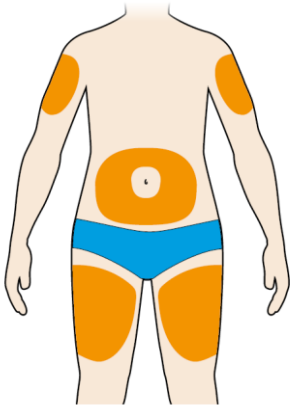
✗ **Nie wystawiać** strzykawki na bezpośrednie działanie światła słonecznego.



5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka o średnicy 5 cm. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, można je też wykonać w zewnętrzną okolicę ramienia.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

✗ **Nie wstrzykiwać** w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.



Miejsca wstrzyknięcia

6. Przygotować miejsce wstrzyknięcia.

- Umyć ręce.
- Oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.

✗ **Nie dotykać** ponownie miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem zastrzyku.

Etap B: Wykonanie wstrzyknięcia – wykonać etap B dopiero po zakończeniu etapu A „Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia”.

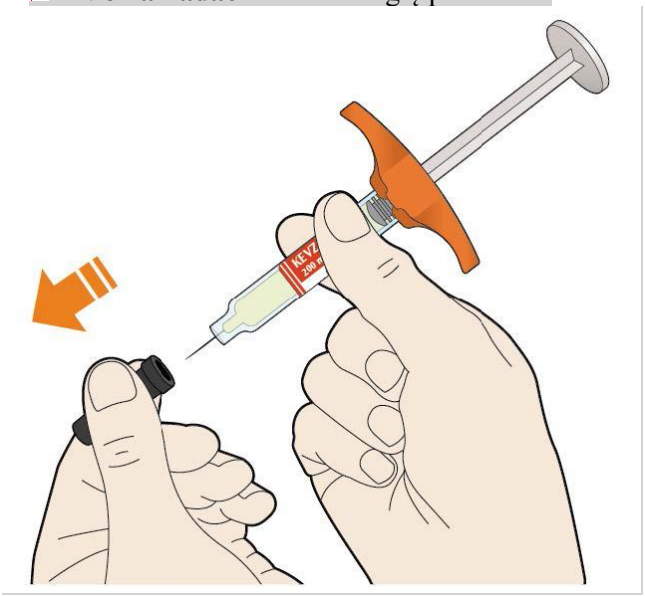
1. Zdjąć nasadkę z igły.

- Trzymać strzykawkę, chwytając ją za środek korpusu, z igłą skierowaną od siebie.
- Trzymać rękę z dala od tłoka.

✗ **Nie usuwać** ze strzykawki pęcherzyków powietrza.

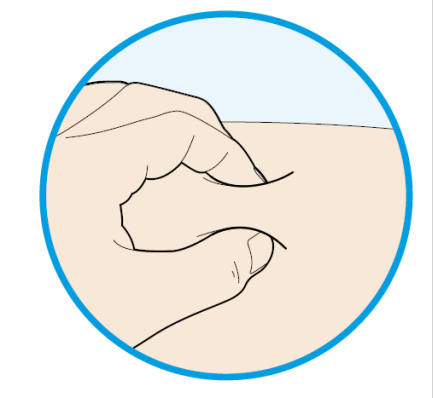
✗ **Nie usuwać** nasadki z igły do momentu, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

✗ **Nie nakładać** nasadki na igłę ponownie.

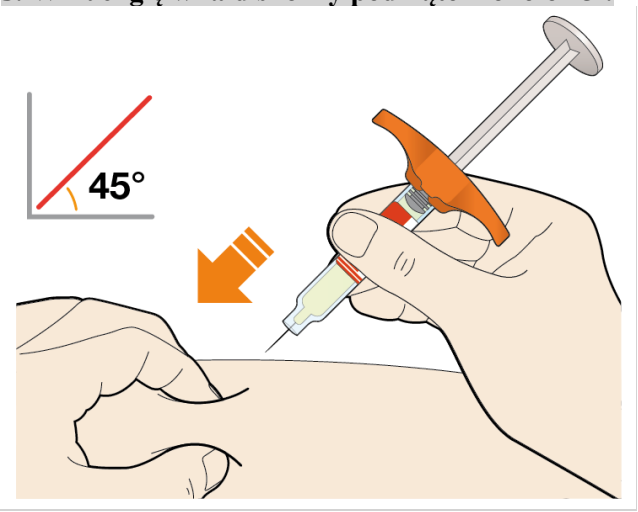


2. Uchwycić fałd skórny.

- Użyć kciuka i palca wskazującego do uchwycenia fałdu skórnego w miejscu wstrzyknięcia.

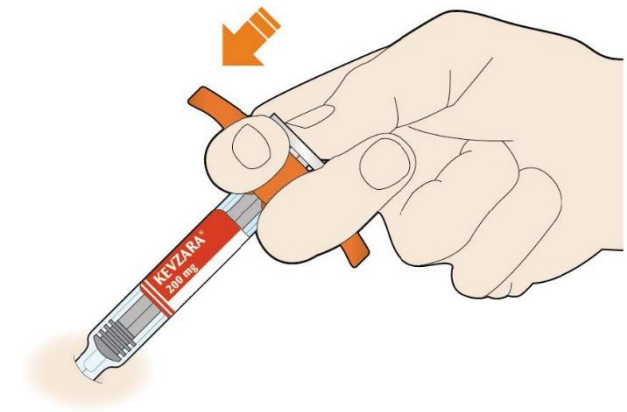


3. Wkłuć igłę w fałd skórny pod kątem około 45º.



4. Wcisnąć tłok.

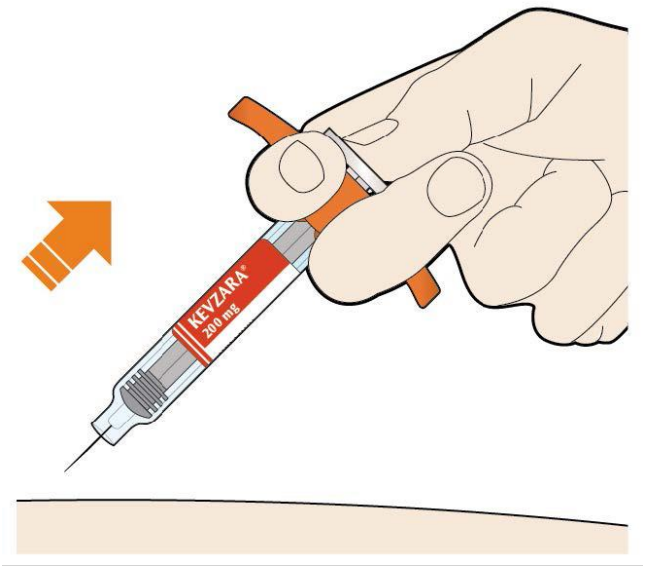
- Powoli wciskać tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta.



5. Przed wyjęciem igły sprawdzić, czy strzykawka jest pusta.

- Wyciągnąć igłę pod takim kątem, pod jakim została wkłuta.
- Jeśli pokaże się krew, docisnąć wacik lub gazę do miejsca wykonania wstrzyknięcia.

✗ **Nie pocierać** skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.

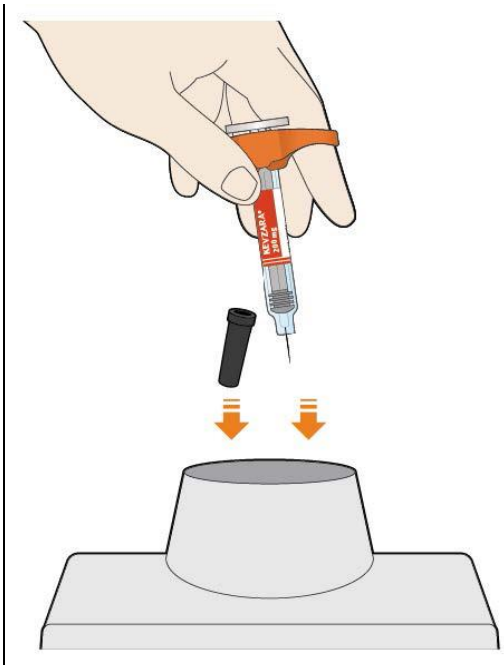


6. Usunąć zużytą strzykawkę i nasadkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.

- Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- ✗ **Nie nakładać** nasadki na igłę ponownie.
- ✗ **Nie wyrzucać** zużytej strzykawki do domowego pojemnika na odpadki.

.

- ✗ **Nie należy** usuwać zużytego pojemnika odpornego na przekłucie do domowego pojemnika na odpadki, chyba że pozwalają na to lokalne przepisy. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Poza niniejszą ulotką pacjent otrzyma kartę pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, które pacjent potrzebuje przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Kevzara.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara
3. Jak stosować lek Kevzara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kevzara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Kevzara
Lek Kevzara zawiera substancję czynną sarilumab. Jest to rodzaj białka zwany przeciwciałem monoklonalnym.

W jakim celu stosuje się lek Kevzara
Lek Kevzara stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, jeżeli wcześniejsze leczenie nie działało wystarczająco dobrze lub było źle tolerowane. Lek Kevzara można stosować pojedynczo lub razem z lekiem zwanym metotreksatem (MTX).
Może pomóc pacjentowi poprzez:
- spowolnienie procesu uszkadzania stawów
- poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych czynności.

Lek Kevzara stosuje się w leczeniu osób dorosłych z polimialgią reumatyczną po wcześniejszym zastosowaniu kortykosteroidów z niewystarczającą skutecznością lub jeśli u pacjenta doszło do nawrotu choroby podczas stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów. Lek Kevzara można stosować pojedynczo lub razem z lekiem z grupy kortykosteroidów.

Jak działa lek Kevzara
- Kevzara przyłącza się do innego białka zwanego receptorem interleukiny 6 (IL-6) i blokuje jego działanie.
- IL-6 pełni ważną rolę w rozwoju objawów RZS, takich jak ból, obrzęknięte stawy, sztywność poranna i uczucie zmęczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara

Kiedy nie stosować leku Kevzara:
- jeśli pacjent ma uczulenie na sarilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma czynne, ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent ma jakiekolwiek zakażenie lub często miewa zakażenia. Lek Kevzara może obniżać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń: oznacza to, że może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia lub może pogorszyć przebieg zakażenia.
- jeśli pacjent choruje na gruźlicę, ma objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, chudnięcie, apatia, niewielka gorączka) lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę. Przed podaniem leku Kevzara lekarz wykona u pacjenta badania pod kątem gruźlicy.
- jeśli pacjent chorował na wirusowe zapalenie wątroby lub inną chorobę wątroby. Przed użyciem leku Kevzara lekarz wykona badanie krwi oceniające czynność wątroby.
- jeśli pacjent choruje na zapalenie uchyłków (chorobę dolnego odcinka jelit) lub chorobę wrzodową żołądka lub jelit bądź też pojawią się u niego takie objawy, jak gorączka i ból brzucha, które nie będą ustępować.
- jeśli pacjent chorował kiedykolwiek w przeszłości na jakąkolwiek chorobę nowotworową.
- jeśli u pacjenta wykonywano ostatnio jakiekolwiek szczepienie lub jest planowane wykonanie u niego szczepienia.

Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Przed podaniem pacjentowi leku Kevzara zostaną u niego wykonane badania krwi. Będą również wykonywane badania diagnostyczne w trakcie leczenia. Ma to na celu wykrycie zmniejszenia liczby krwinek, problemów z wątrobą lub zmian stężenia cholesterolu.

Za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie leku Kevzara, należy zapisać nazwę leku, datę podania i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po słowie „Lot") i zachować te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież
Nie badano stosowania leku Kevzara we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym u dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawowym młodzieńczym zapaleniem stawów (WMIZS) i nie jest on przeznaczony do stosowania u dzieci.
Lek Kevzara nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
Lek Kevzara nie może być stosowany u dzieci z WMIZS o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Lek Kevzara a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre inne leki. Również niektóre inne leki mogą mieć wpływ na sposób działania leku Kevzara.

W szczególności nie należy stosować leku Kevzara i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje:
- leki z grupy zwanej „inhibitorami kinaz janusowych (JAK)" (stosowane w leczeniu takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów i nowotwory)
- inne leki biologiczne stosowane w leczeniu RZS.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre leki: oznacza to, że może być konieczna zmiana dawki tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli stosuje którykolwiek z następujących leków:
- statyny stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
- doustne leki antykoncepcyjne
- teofilina stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Kevzara.
- Nie stosować leku Kevzara u kobiet w ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zaleci jego stosowanie.
- Nie wiadomo, jak lek Kevzara wpłynie na nienarodzone dziecko.
- Pacjentka i jej lekarz powinni zadecydować, czy można u niej zastosować lek Kevzara, jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Stosowanie leku Kevzara nie powinno wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jednak jeżeli pacjent odczuwa zmęczenie lub źle się czuje po zastosowaniu leku Kevzara, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

KEVZARA zawiera polisorbat 20
Ten produkt leczniczy zawiera 2,28 mg polisorbatu 20 na 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli ma się stwierdzone alergie.

3. Jak stosować lek Kevzara

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu RZS lub polimialgii reumatycznej. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dorośli pacjenci
Zalecana dawka to wstrzyknięcie 200 mg podawane co dwa tygodnie.
- Lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od wyników badań krwi.

Lek Kevzara podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Posługiwanie się wstrzykiwaczem
- Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka pokażą pacjentowi, jak wstrzykiwać lek Kevzara. Na podstawie tych instrukcji, pacjent będzie mógł stosować lek Kevzara samodzielnie lub przy pomocy opiekuna po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia.
- Należy uważnie zapoznać się z treścią „Instrukcji użycia” dołączonej do opakowania.
- Wstrzykiwaczem należy posługiwać się dokładnie w sposób opisany w „Instrukcji użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kevzara
W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Kevzara należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Kevzara
Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły nie więcej niż 3 dni:
- należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę,
- a następnie wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie.

Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły 4 lub więcej dni, należy wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie. Nie wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.
W razie wątpliwości dotyczących terminu wstrzyknięcia następnej dawki należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku Kevzara
Nie przerywać stosowania leku Kevzara bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działanie niepożądane
Natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przypuszcza, że rozwinęło się u niego **zakażenie** (które może wystąpić u 1 na 10 osób). Objawy zakażenia mogą obejmować gorączkę, pocenie się lub dreszcze.

Inne działania niepożądane
W razie wystąpienia następujących działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

Dorośli
Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):
- zmniejszenie liczby białych krwinek stwierdzone w badaniach krwi

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- zakażenia zatok przynosowych lub gardła, zatkany nos lub katar i ból gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- zakażenie dróg moczowych
- opryszczka wargowa (opryszczka jamy ustnej)
- zmniejszenie liczby płytek krwi stwierdzone w badaniach krwi
- zwiększone stężenie cholesterolu, zwiększone stężenie triglicerydów stwierdzone w badaniach krwi
- nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie i świąd)
- stan zapalny tkanki podskórnej
- zakażenie płuc

Niezbyt często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 100 osób):
- zapalenie uchyłków jelitowych (choroba jelit, występująca często z bólem brzucha, nudnościami i wymiotami, gorączką, zaparciem lub rzadziej z biegunką).

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1000 osób):
- perforacja żołądka lub jelit (dziura, która rozwija się w ścianie jelita).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kevzara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Po wyjęciu z lodówki nie przechowywać leku Kevzara w temperaturze powyżej 25°C.
- Datę wyjęcia leku z lodówki należy wpisać w miejscu wskazanym na opakowaniu zewnętrznym.
- Zużyć zawartość wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego w ciągu 14 dni od jej wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
- Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leku nie należy używać, jeśli roztwór we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki stałe bądź też gdy dowolna część wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wygląda na uszkodzoną.

Po użyciu umieścić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w pojemniku odpornym na przekłucie. Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kevzara
- Substancją czynną leku jest sarilumab.
- Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 150 lub 200 mg sarilumabu w 1,14 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: arginina, histydyna, polisorbat 20 (E 432), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Kevzara i co zawiera opakowanie
Kevzara jest klarownym roztworem do wstrzykiwań w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 1,14 ml roztworu i dostarcza pojedynczą dawkę. Lek Kevzara jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione oraz w opakowaniu zbiorczym zawierającym 3 opakowania, każde po 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Kevzara jest dostępny we wstrzykiwaczach po 150 mg lub 200 mg.

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

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

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

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

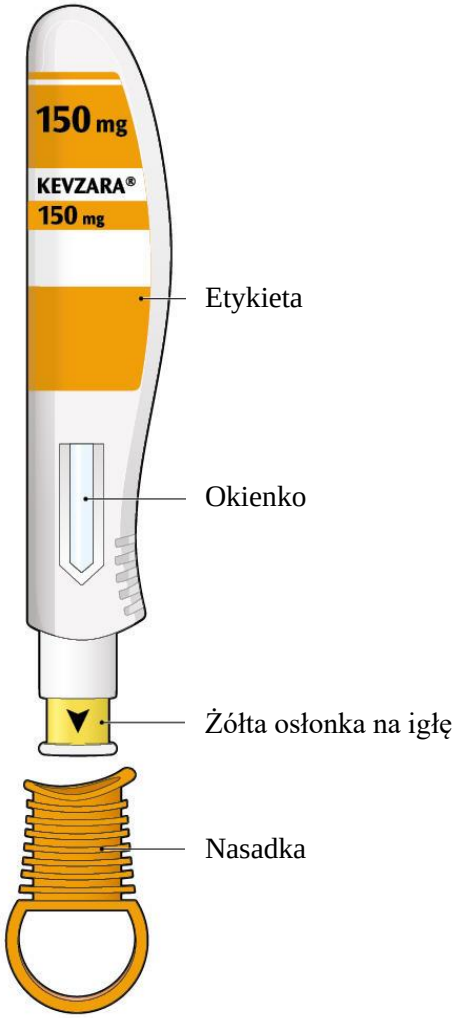
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Kevzara 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem Kevzara.



Ważne informacje

To urządzenie jest jednodawkowym wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym (nazywanym w tej instrukcji „wstrzykiwaczem"). Wstrzykiwacz zawiera 150 mg leku Kevzara przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego) co dwa tygodnie.

Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób stosowania wstrzykiwacza przed wykonaniem pierwszego wstrzyknięcia.

Zalecenia

- ✓ Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- ✓ Należy sprawdzić, czy pacjent ma odpowiedni lek we właściwej dawce.
- ✓ Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
- ✓ W trakcie podróży opakowanie należy przechowywać w torbie termoizolacyjnej zawierającej wkład chłodzący.

✓ Przed użyciem odłożyć wstrzykiwacz na co najmniej 60 minut, aby ogrzał się do temperatury pokojowej.
✓ Zużyć zawartość wstrzykiwacza w ciągu 14 dni od jego wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
✓ Przechowywać wstrzykiwacz w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

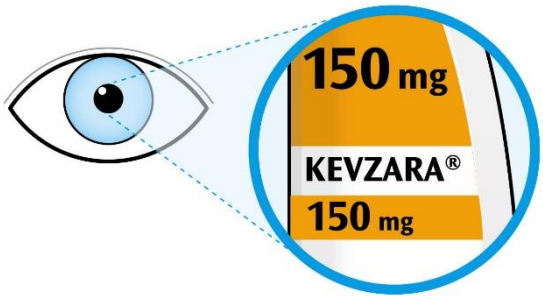
Czynności zabronione
✗ Nie używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony, brakuje nasadki lub nasadka nie jest zamocowana.
✗ Nasadkę można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
✗ Nie naciskać ani nie dotykać żółtej osłonki na igłę palcami.
✗ Nie próbować nakładać nasadki z powrotem na wstrzykiwacz.
✗ Nie używać wstrzykiwacza ponownie.
✗ Nie zamrażać i nie podgrzewać wstrzykiwacza.
✗ Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.
✗ Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
✗ Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.

Z wszelkimi innymi pytaniami należy zwracać się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

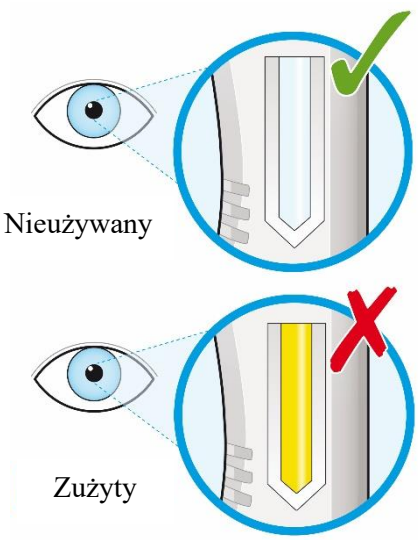
Etap A: Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

1. Przygotować cały potrzebny sprzęt na czystym, płaskim blacie roboczym.
- Potrzebny będzie gazik nasączony alkoholem, wacik lub gaza oraz pojemnik odporny na przekłucie.
- Wyjąć jeden wstrzykiwacz z opakowania, trzymając go na środku. Pozostałe wstrzykiwacze pozostawić w opakowaniu w lodówce.

2. Przyjrzeć się etykiecie.
- Sprawdzić, czy jest odpowiedni lek we właściwej dawce.
- Sprawdzić termin ważności (EXP) podany z boku wstrzykiwacza.
✗ **Nie używać** wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



3. Przyjrzeć się okienku.
- Sprawdzić, czy płyn jest klarowny, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza, jest to normalne.
✗ **Nie wstrzykiwać**, jeśli płyn jest mętny, zmienił barwę lub są w nim widoczne cząstki stałe.
✗ **Nie używać** leku, jeśli okienko jest jednolicie żółte.



4. Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie i odczekać co najmniej 60 minut, aby ogrzał się do temperatury pokojowej (<25°C).

- Użycie wstrzykiwacza doprowadzonego do temperatury pokojowej może zmniejszyć dyskomfort związany z wykonywaniem zastrzyku.

✗ **Nie używać** wstrzykiwacza, jeśli jest przechowywany poza lodówką dłużej niż 14 dni.

✗ **Nie podgrzewać** wstrzykiwacza, odłożyć go, aż sam się ogrzeje.

✗ **Nie wystawiać** wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

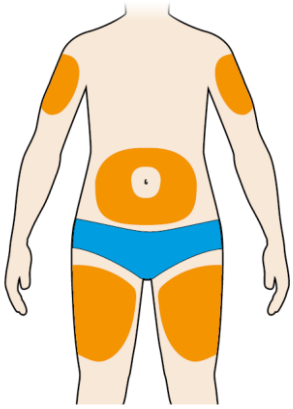




5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka o średnicy 5 cm. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, można je też wykonać w zewnętrzną okolicę ramienia.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

✗ **Nie wstrzykiwać** w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.



Miejsca wstrzyknięcia

6. Przygotować miejsce wstrzyknięcia.

- Umyć ręce.
- Oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.

✗ **Nie dotykać** ponownie miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem zastrzyku.

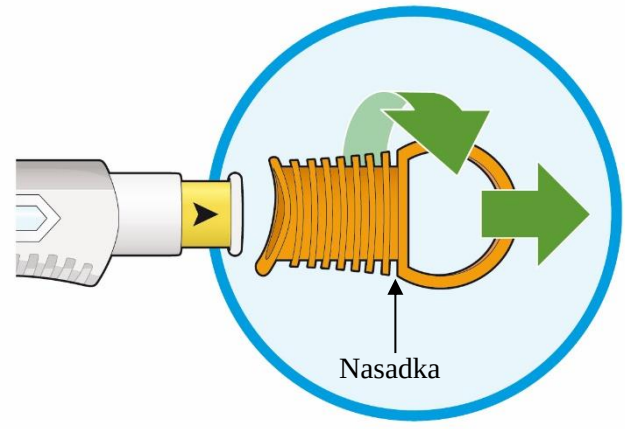
Etap B: Wykonanie wstrzyknięcia – wykonać etap B dopiero po zakończeniu etapu A „Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia”.

1. Odkręcić lub zdjąć pomarańczową nasadkę.

✗ **Nie usuwać** nasadki ze wstrzykiwacza do momentu, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

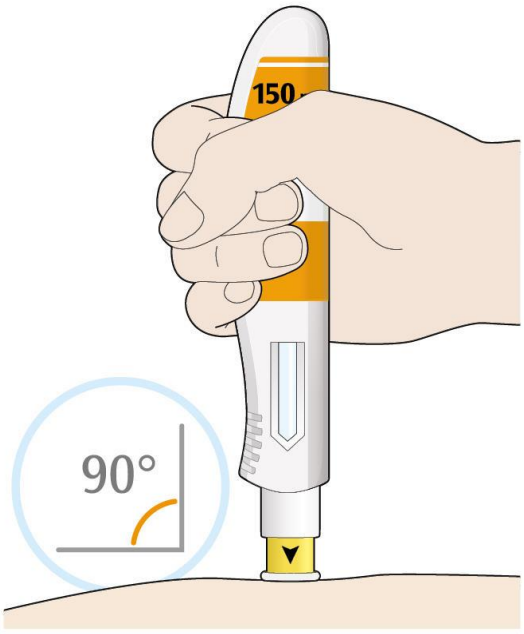
✗ **Nie naciskać** ani **nie dotykać** żółtej osłonki na igłę palcami.

✗ **Nie nakładać** nasadki ponownie.



2. Przyłożyć żółtą osłonkę na igłę do skóry pod kątem około 90°.

- Musi być widoczne okienko.



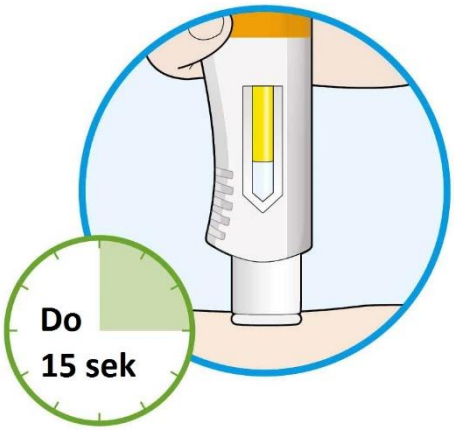
3. Wcisnąć wstrzykiwacz i mocno przytrzymać go przy skórze.

- Rozlegnie się „kliknięcie”, gdy rozpocznie się podawanie zastrzyku.



4. Dalej przytrzymywać wstrzykiwacz mocno przy skórze.

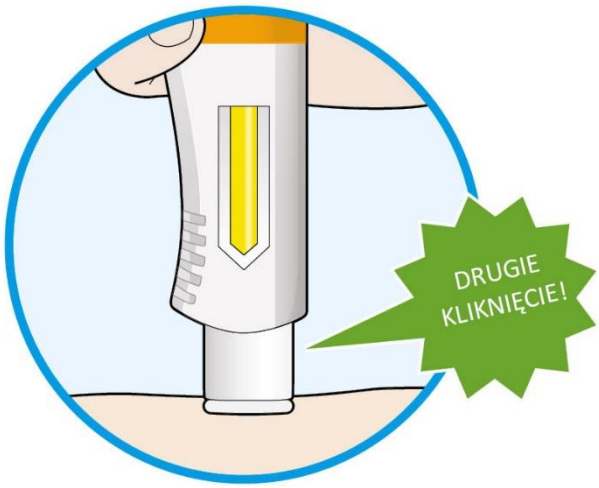
- Kolor okienka zacznie się zmieniać na żółty.
- Wykonanie wstrzyknięcia może potrwać do 15 sekund.



5. Rozlegnie się drugie kliknięcie. Przed wyjęciem wstrzykiwacza sprawdzić, czy całe okienko zmieniło barwę na żółtą.

- Jeżeli nie rozlegnie się drugie kliknięcie, należy tak czy inaczej sprawdzić, czy całe okienko zmieniło barwę na żółtą.

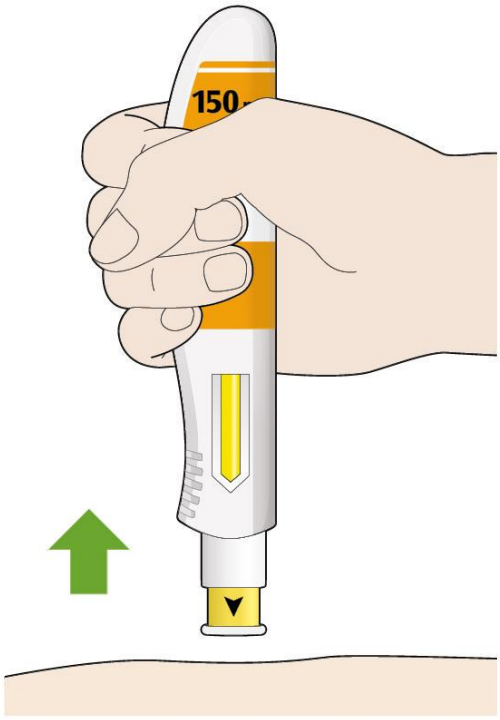
✗ Jeśli całe okienko nie zmieni barwy na żółtą, **nie podawać** sobie samodzielnie drugiej dawki bez zasięgnięcia porady lekarza.



6. Wyjąć wstrzykiwacz ze skóry.

- Jeśli pokaże się krew, docisnąć wacik lub gazę do miejsca wykonania wstrzyknięcia.

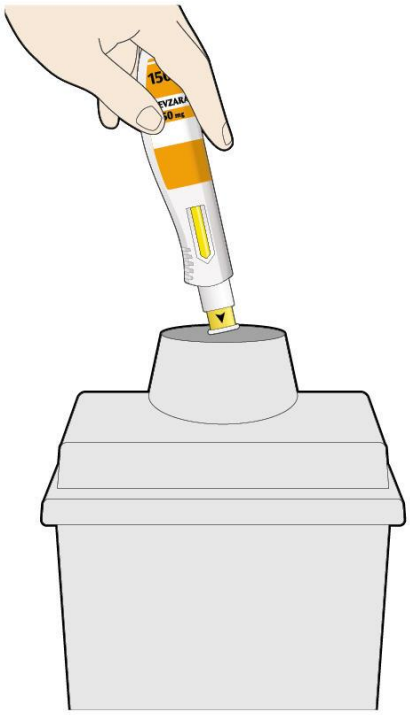
✗ **Nie pocierać** skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



7. Usunąć zużyty wstrzykiwacz i nasadkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.

- Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- ✗ **Nie nakładać** nasadki ponownie.
- ✗ **Nie wyrzucać** zużytych wstrzykiwaczy do domowego pojemnika na odpadki.

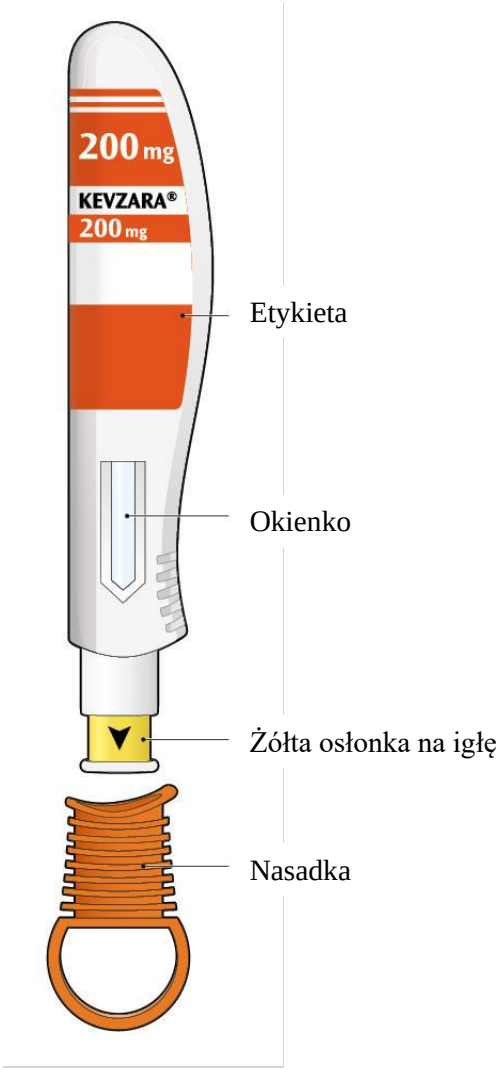
- ✗ **Nie należy** usuwać zużytego pojemnika odpornego na przekłucie do domowego pojemnika na odpadki, chyba że pozwalają na to lokalne przepisy. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.



Kevzara 200 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
sarilumab

Instrukcja użycia

Na rysunku przedstawiono części wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem Kevzara.



Ważne informacje

To urządzenie jest jednodawkowym wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym (nazywanym w tej instrukcji „wstrzykiwaczem"). Zawiera 200 mg leku Kevzara przeznaczonego do wstrzykiwania pod skórę (wstrzyknięcia podskórnego) co dwa tygodnie.

Należy poprosić osobę z fachowego personelu medycznego, aby zademonstrowała pacjentowi prawidłowy sposób stosowania wstrzykiwacza przed wykonaniem pierwszego wstrzyknięcia.

Zalecenia

- ✓ Należy uważnie przeczytać całą instrukcję przed użyciem wstrzykiwacza.
- ✓ Należy sprawdzić, czy pacjent ma odpowiedni lek we właściwej dawce.
- ✓ Niezużyte wstrzykiwacze należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w lodówce, w temperaturze od 2ºC do 8ºC.
- ✓ W trakcie podróży opakowanie należy przechowywać w torbie termoizolacyjnej zawierającej wkład chłodzący.

✓ Przed użyciem odłożyć wstrzykiwacz na co najmniej 60 minut, aby ogrzał się do temperatury pokojowej.
✓ Zużyć zawartość wstrzykiwacza w ciągu 14 dni od jego wyjęcia z lodówki lub torby termoizolacyjnej.
✓ Przechowywać wstrzykiwacz w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Czynności zabronione
✗ Nie używać wstrzykiwacza, jeśli został uszkodzony, brakuje nasadki lub nasadka nie jest zamocowana.
✗ Nasadkę można zdjąć dopiero wtedy, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.
✗ Nie naciskać ani nie dotykać żółtej osłonki na igłę palcami.
✗ Nie próbować nakładać nasadki z powrotem na wstrzykiwacz.
✗ Nie używać wstrzykiwacza ponownie.
✗ Nie zamrażać i nie podgrzewać wstrzykiwacza.
✗ Po wyjęciu wstrzykiwacza z lodówki nie należy go przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.
✗ Nie wystawiać wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
✗ Nie wykonywać wstrzyknięć przez ubranie.

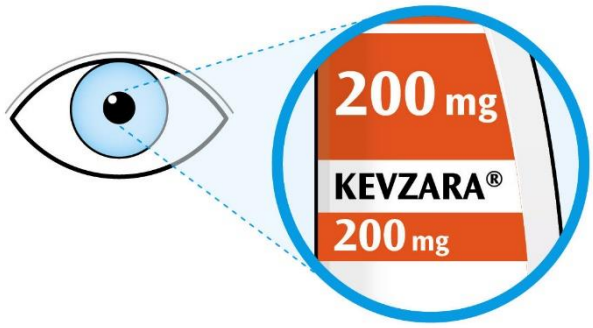
Z wszelkimi innymi pytaniami należy zwracać się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Etap A: Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

1. Przygotować cały potrzebny sprzęt na czystym, płaskim blacie roboczym.
- Potrzebny będzie gazik nasączony alkoholem, wacik lub gaza oraz pojemnik odporny na przekłucie.
- Wyjąć jeden wstrzykiwacz z opakowania, trzymając go na środku. Pozostałe wstrzykiwacze pozostawić w opakowaniu w lodówce.

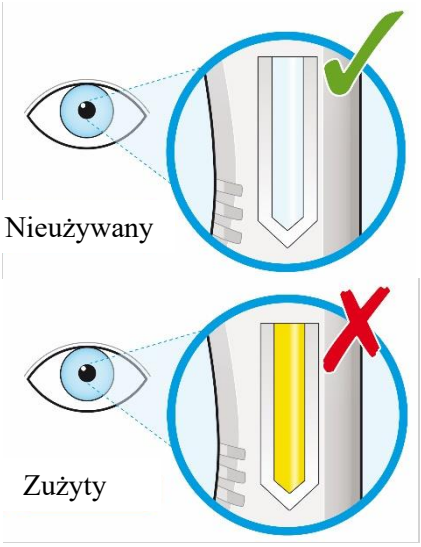
2. Przyjrzeć się etykiecie.
- Sprawdzić, czy jest odpowiedni lek we właściwej dawce.
- Sprawdzić termin ważności (EXP) podany z boku wstrzykiwacza.

✗ **Nie używać** wstrzykiwacza, jeśli termin ważności już upłynął.



3. Przyjrzeć się okienku.
- Sprawdzić, czy płyn jest klarowny, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.
- Może być widoczny pęcherzyk powietrza, jest to normalne.

✗ **Nie wstrzykiwać**, jeśli płyn jest mętny, zmienił barwę lub są w nim widoczne cząstki stałe.
✗ **Nie używać** leku, jeśli okienko jest jednolicie żółte.



4. Położyć wstrzykiwacz na płaskim blacie i odczekać co najmniej 60 minut, aby ogrzał się do temperatury pokojowej (<25°C).

- Użycie wstrzykiwacza doprowadzonego do temperatury pokojowej może zmniejszyć dyskomfort związany z wykonywaniem zastrzyku.

✗ **Nie używać** wstrzykiwacza, jeśli jest przechowywany poza lodówką dłużej niż 14 dni.
✗ **Nie podgrzewać** wstrzykiwacza, odłożyć go, aż sam się ogrzeje.
✗ **Nie wystawiać** wstrzykiwacza na bezpośrednie działanie światła słonecznego.

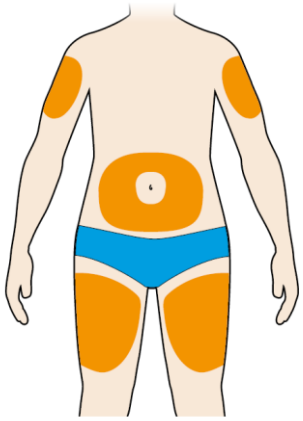




5. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

- Lek można wstrzykiwać w udo lub brzuch z wyjątkiem okolicy wokół pępka o średnicy 5 cm. Jeżeli wstrzyknięcie wykonuje u pacjenta inna osoba, można je też wykonać w zewnętrzną okolicę ramienia.
- Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

✗ **Nie wstrzykiwać** w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.



Miejsca wstrzyknięcia

6. Przygotować miejsce wstrzyknięcia.

- Umyć ręce.
- Oczyścić skórę gazikiem nasączonym alkoholem.

✗ **Nie dotykać** ponownie miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem zastrzyku.

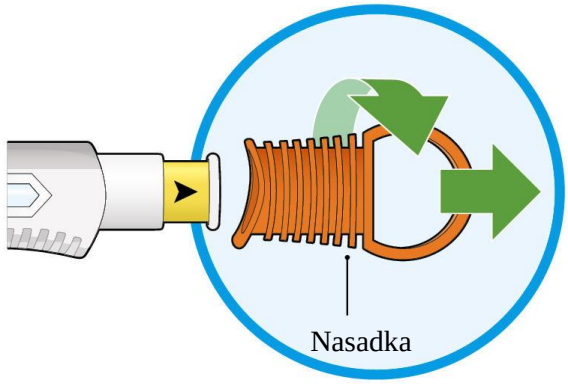
Etap B: Wykonanie wstrzyknięcia – wykonać etap B dopiero po zakończeniu etapu A „Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia”.

1. Odkręcić lub zdjąć pomarańczową nasadkę.

✗ **Nie usuwać** nasadki ze wstrzykiwacza do momentu, gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

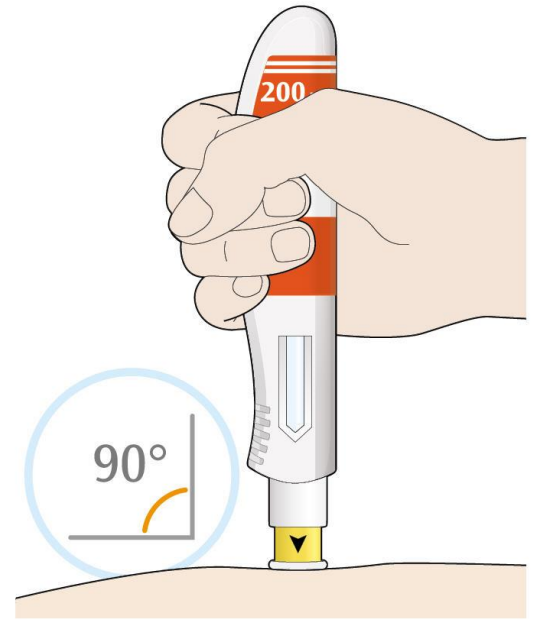
✗ **Nie naciskać** ani **nie dotykać** żółtej osłonki na igłę palcami.

✗ **Nie nakładać** nasadki ponownie.



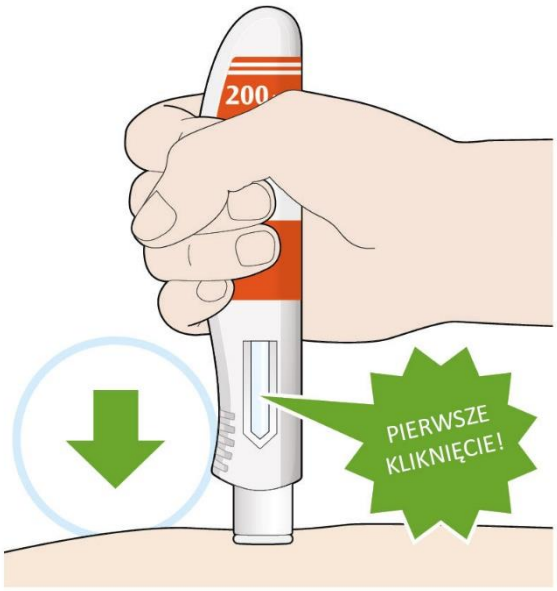
2. Przyłożyć żółtą osłonkę na igłę do skóry pod kątem około 90°.

- Musi być widoczne okienko.



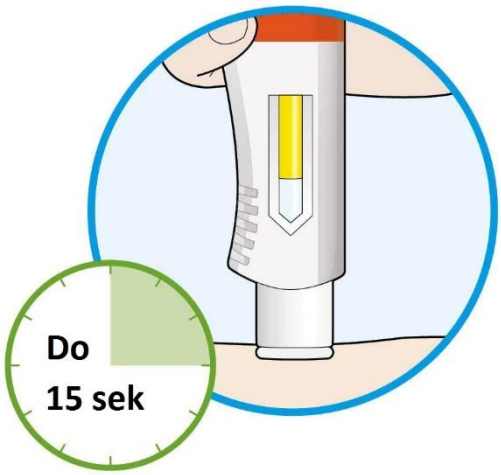
3. Wcisnąć wstrzykiwacz i mocno przytrzymać go przy skórze.

- Rozlegnie się „kliknięcie”, gdy rozpocznie się podawanie zastrzyku.



4. Dalej przytrzymywać wstrzykiwacz mocno przy skórze.

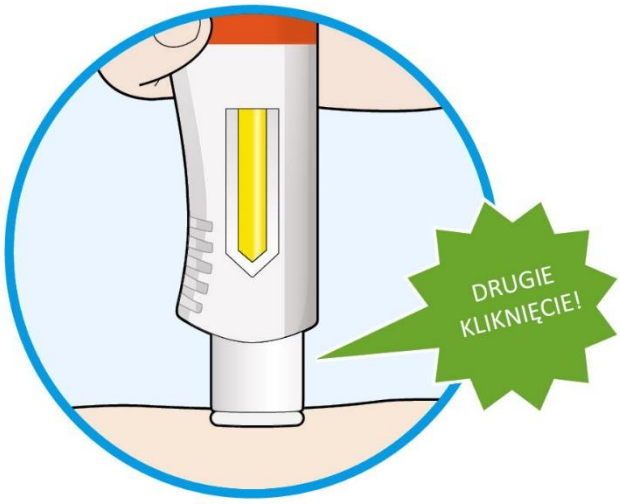
- Kolor okienka zacznie się zmieniać na żółty.
- Wykonanie wstrzyknięcia może potrwać do 15 sekund.



5. Rozlegnie się drugie kliknięcie. Przed wyjęciem wstrzykiwacza sprawdzić, czy całe okienko zmieniło barwę na żółtą.

- Jeżeli nie rozlegnie się drugie kliknięcie, należy tak czy inaczej sprawdzić, czy całe okienko zmieniło barwę na żółtą.

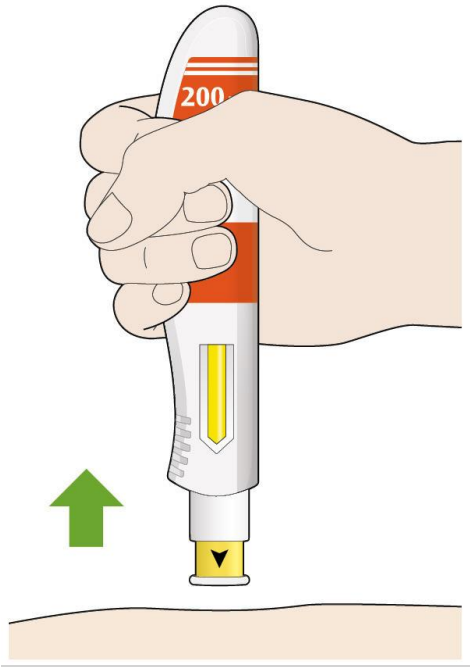
✗ Jeśli całe okienko nie zmieni barwy na żółtą, **nie podawać** sobie samodzielnie drugiej dawki bez zasięgnięcia porady lekarza.



6. Wyjąć wstrzykiwacz ze skóry.

- Jeśli pokaże się krew, docisnąć wacik lub gazę do miejsca wykonania wstrzyknięcia.

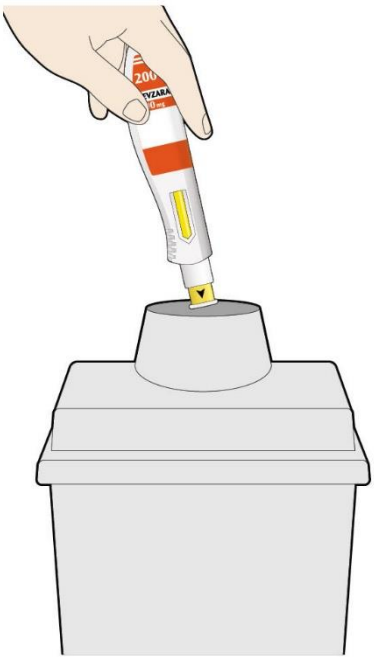
✗ **Nie pocierać** skóry po wykonaniu wstrzyknięcia.



7. Usunąć zużyty wstrzykiwacz i nasadkę bezpośrednio po użyciu do pojemnika odpornego na przekłucie.

- Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- ✗ **Nie nakładać** nasadki ponownie.
- ✗ **Nie wyrzucać** zużytych wstrzykiwaczy do domowego pojemnika na odpadki.

- ✗ **Nie należy** usuwać zużytego pojemnika odpornego na przekłucie do domowego pojemnika na odpadki, chyba że pozwalają na to lokalne przepisy. Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jak usunąć pojemnik.



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kevzara 175 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
sarilumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Poza niniejszą ulotką pacjent otrzyma kartę pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, które pacjent potrzebuje przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Kevzara.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara
3. Jak stosować lek Kevzara
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kevzara
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kevzara i w jakim celu się go stosuje

Co to jest Kevzara
Lek Kevzara zawiera substancję czynną sarilumab. Jest to rodzaj białka zwany przeciwciałem monoklonalnym.

W jakim celu stosuje się lek Kevzara
Lek Kevzara stosuje się u dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS), jeżeli poprzednie terapie nie były skuteczne. Lek Kevzara można stosować pojedynczo lub razem z lekiem zwanym metotreksatem.

Jak działa lek Kevzara
- Kevzara przyłącza się do innego białka zwanego receptorem interleukiny 6 (IL-6) i blokuje jego działanie.
- IL-6 pełni ważną rolę w rozwoju objawów RZS, takich jak ból, obrzęknięte stawy, sztywność poranna i uczucie zmęczenia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kevzara

Kiedy nie stosować leku Kevzara:
- jeśli pacjent/dziecko ma uczulenie na sarilumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent/dziecko ma czynne, ciężkie zakażenie.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki:
- jeśli pacjent/dziecko ma jakiekolwiek zakażenie lub często miewa zakażenia. Lek Kevzara może obniżać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń: oznacza to, że może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju zakażenia lub może pogorszyć przebieg zakażenia.
- jeśli pacjent/dziecko choruje na gruźlicę, ma objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, chudnięcie, apatia, niewielka gorączka) lub miał bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę. Przed podaniem leku Kevzara lekarz wykona u pacjenta badania pod kątem gruźlicy.
- jeśli pacjent/dziecko chorował na wirusowe zapalenie wątroby lub inną chorobę wątroby. Przed użyciem leku Kevzara lekarz wykona badanie krwi oceniające czynność wątroby.
- jeśli pacjent/dziecko choruje na zapalenie uchyłków (chorobę dolnego odcinka jelit) lub chorobę wrzodową żołądka lub jelit bądź też pojawią się u niego takie objawy, jak gorączka i ból brzucha, które nie będą ustępować.
- jeśli pacjent/dziecko chorował kiedykolwiek w przeszłości na jakąkolwiek chorobę nowotworową.
- jeśli u pacjenta/dziecka wykonywano ostatnio jakiekolwiek szczepienie lub jest planowane wykonanie u niego szczepienia.

Należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta/dziecka (lub w przypadku wątpliwości).

Przed podaniem pacjentowi/dziecku leku Kevzara zostaną u niego wykonane badania krwi. Będą również wykonywane badania diagnostyczne w trakcie leczenia. Ma to na celu wykrycie zmniejszenia liczby krwinek, problemów z wątrobą lub zmian stężenia cholesterolu.

Za każdym razem, gdy pacjent/dziecko otrzyma nowe opakowanie leku Kevzara, należy zapisać nazwę leku, datę podania i numer serii (znajdujący się na opakowaniu po słowie „Lot") i zachować te informacje w bezpiecznym miejscu.

Dzieci i młodzież
Lek Kevzara nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
Lek Kevzara nie może być stosowany u dzieci z WMIZS o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Lek Kevzara a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta (lub dziecko, jeżeli to ono jest pacjentem) obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.
Lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre inne leki. Również niektóre inne leki mogą mieć wpływ na sposób działania leku Kevzara.

W szczególności nie należy stosować leku Kevzara i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent stosuje:
- leki z grupy zwanej „inhibitorami kinaz janusowych (JAK)" (stosowane w leczeniu takich chorób, jak reumatoidalne zapalenie stawów i nowotwory)
- inne leki biologiczne stosowane w leczeniu WMIZS.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Lek Kevzara może wpływać na sposób, w jaki działają niektóre leki: oznacza to, że może być konieczna zmiana dawki tych leków. Pacjent powinien poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Kevzara, jeśli stosuje którykolwiek z następujących leków:
- statyny stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
- doustne leki antykoncepcyjne
- teofilina stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi.

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w przypadku wątpliwości).

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Kevzara.
- Nie stosować leku Kevzara u kobiet w ciąży, chyba że lekarz wyraźnie zaleci jego stosowanie.
- Nie wiadomo, jak lek Kevzara wpłynie na nienarodzone dziecko.
- Pacjentka i jej lekarz powinni zadecydować, czy można u niej zastosować lek Kevzara, jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Stosowanie leku Kevzara nie powinno wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Jednak jeżeli pacjent/ dziecko odczuwa zmęczenie lub źle się czuje po zastosowaniu leku Kevzara, nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn.

KEVZARA zawiera polisorbat 20
Ten produkt leczniczy zawiera 2,28 mg polisorbatu 20 na 1,14 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada stężeniu 2 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli ma się stwierdzone alergie.

3. Jak stosować lek Kevzara

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu MIZS.

Dzieci z WMIZS (w wieku 2 lat i starsze)
Zalecana dawka zależy od masy ciała.
- Jeżeli masa ciała wynosi od 10 do mniej niż 30 kg: zalecana dawka wynosi 4 mg na każdy kilogram masy ciała
- Jeżeli masa ciała wynosi 30 kg lub więcej: zlecana dawka wynosi 3 mg na każdy kilogram masy ciała

Dawka jest obliczana przed każdym podaniem na podstawie obecnej masy ciała pacjenta.

Lek Kevzara podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne).

Podanie leku Kevzara w fiolce
- Lek Kevzara będzie podawany we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.
- Podana dawka będzie zależeć od masy ciała pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kevzara
W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Kevzara należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Kevzara
Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły nie więcej niż 3 dni:
- należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę,
- a następnie wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie.

Jeśli od terminu przyjęcia pominiętej dawki upłynęły 4 lub więcej dni, należy wstrzyknąć kolejną dawkę leku w zaplanowanym terminie. Nie wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętego wstrzyknięcia.
W razie wątpliwości dotyczących terminu wstrzyknięcia następnej dawki należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Przerwanie stosowania leku Kevzara
Nie przerywać stosowania leku Kevzara bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działanie niepożądane
Natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przypuszcza, że rozwinęło się u niego **zakażenie** (które może wystąpić u 1 na 10 osób). Objawy zakażenia mogą obejmować gorączkę, pocenie się lub dreszcze.

Inne działania niepożądane
W razie wystąpienia następujących działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę:

Dzieci
Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)
- zakażenia zatok przynosowych lub gardła, zatkany nos lub katar i ból gardła (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- zmniejszenie liczby białych krwinek stwierdzone w badaniach krwi (neutropenia)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym z zaczerwienienie i świąd).

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kevzara

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Nie zamrażać.
- Po wyjęciu z lodówki nie przechowywać leku Kevzara w temperaturze powyżej 25°C.
- Datę wyjęcia leku z lodówki należy wpisać w miejscu wskazanym na opakowaniu zewnętrznym.
- Zużyć zawartość fiolki w ciągu 14 dni od jej wyjęcia z lodówki.
- Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leku nie należy używać, jeśli roztwór w fiolce jest mętny, ma zmienioną barwę lub zawiera cząstki stałe bądź też gdy dowolna część fiolki wygląda na uszkodzoną.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kevzara
- Substancją czynną leku jest sarilumab. Każda fiolka zawiera 270 mg sarilumabu w 1,54 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: arginina, histydyna, polisorbat 20 (E 432), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Kevzara i co zawiera opakowanie
Lek Kevzara jest klarownym roztworem do wstrzykiwań w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego w fiolce.

Każda fiolka zawiera 1,54 ml roztworu. Lek Kevzara jest dostępny w opakowaniu zbiorczym zawierającym 2 fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.