

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

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

150 mg roztwór do wstrzykiwań

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

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

200 mg roztwór do wstrzykiwań

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

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

Sarilumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym działającym selektywnie na receptor interleukiny 6 (IL-6), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)

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

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Pacjenci leczeni produktem Kevzara powinni otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Kevzara wynosi 200 mg co 2 tygodnie, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

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.

Modyfikacja dawki:

Stosowanie produktu Kevzara należy przerwać u pacjentów, u których rozwinię się ciężkie zakażenie, do chwili jego opanowania.

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

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia produktem Kevzara u pacjentów ze zmniejszoną liczbą płytek krwi poniżej $150 \times 10^3/\mu l$.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadkach neutropenii, małopłytkowości lub zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.4 i 4.8):

Zmniejszona bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (patrz punkt 5.1)	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki $\times 10^9/l$)	Zalecenie
ANC powyżej 1	Należy utrzymać aktualną dawkę produktu Kevzara.
ANC 0,5–1	Stosowanie produktu Kevzara należy przerwać do chwili uzyskania wartości $>1 \times 10^9/l$. Leczenie produktem Kevzara 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	Leczenie produktem Kevzara należy przerwać.

Zmniejszona liczba płytek krwi	
Wynik badania laboratoryjnego (komórki $\times 10^3/\mu l$)	Zalecenie
od 50 do 100	Stosowanie produktu Kevzara należy przerwać do chwili uzyskania wartości $>100 \times 10^3/\mu l$. Leczenie produktem Kevzara 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, leczenie produktem Kevzara należy przerwać.

Nieprawidłowe wyniki oznaczeń enzymów wątrobowych	
Wynik badania laboratoryjnego	Zalecenie
AIAT (aminotransferaza alaninowa) > od 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy rozważyć właściwą klinicznie modyfikację dawki równocześnie stosowanych DMARDs.
AIAT > od 3 do 5 x GGN	Stosowanie produktu Kevzara należy przerwać do chwili uzyskania wartości < 3 x GGN. Leczenie produktem Kevzara 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.
AIAT > 5 x GGN	Leczenie produktem Kevzara należy przerwać.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Kevzara, 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 produktu Kevzara u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Kevzara 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 produktu Kevzara u dzieci w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Całkowitą zawartość (1,14 ml) ampułko-strzykawki (ang. *pre-filled syringe*)/wstrzykiwacza (ang. *pre-filled pen*) należy podać we wstrzyknięciu podskórnym. Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia (brzuch, udo i ramię). Produktu Kevzara nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też w której są obecne zasinienia lub blizny.

Pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Kevzara samodzielnie lub może go podawać opiekun pacjenta, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Przed przystąpieniem do stosowania produktu Kevzara pacjenci i (lub) opiekunowie powinni zostać odpowiednio przeszkoleni w jego przygotowywaniu i podawaniu.

Dokładniejsze informacje na temat podawania tego produktu leczniczego podano w punkcie 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

Możliwość identyfikacji produktu Kevzara

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

Ciężkie zakażenia

Pacjentów należy starannie obserwować pod kątem rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń w trakcie leczenia produktem Kevzara (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.

Produktu Kevzara nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem, w tym z zakażeniami ograniczonymi miejscowo. Należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z leczeniem przed rozpoczęciem stosowania produktu Kevzara 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 produktu Kevzara, jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne.

U pacjenta, u którego rozwinie się nowe zakażenie w trakcie leczenia produktem Kevzara, 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, z powodu RZS, w tym produkt leczniczy Kevzara, 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 produktu Kevzara należały zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych podczas stosowania produktu Kevzara opisywano gruźlicę, kandydozę i pneumocystozę. W pojedynczych przypadkach zakażenia miały charakter raczej rozsiany niż ograniczony miejscowo u pacjentów stosujących często równocześnie leki immunosupresyjne, takie jak MTX lub kortykosteroidy, które dodatkowo, poza RZS, mogą zwiększać u nich podatność na zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kevzara u pacjentów należy przeprowadzić ocenę czynników ryzyka gruźlicy oraz badania w kierunku utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Pacjenci z utajoną lub czynną gruźlicą powinni odbyć standardowe leczenie przeciwprątkowe przed rozpoczęciem leczenia produktem Kevzara. Należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania produktu Kevzara u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, 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. 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 produkt leczniczy Kevzara obserwowano przypadki półpaśca. 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 produktem Kevzara wiązało się z większą częstością zmniejszenia bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC). Zmniejszeniu ANC nie towarzyszyła zwiększona częstość występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń.

- Nie zaleca się podejmowania leczenia produktem Kevzara u pacjentów ze zmniejszoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych, tj. z ANC mniejszą niż $2 \times 10^9/l$. U pacjentów, u których ANC zmniejszy się do mniej niż $0,5 \times 10^9/l$, należy przerwać stosowanie produktu Kevzara.
- 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 produktem leczniczym Kevzara 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 podejmowania leczenia produktem Kevzara u pacjentów ze zmniejszoną liczbą płytek krwi poniżej $150 \times 10^3/\mu l$. U pacjentów, u których liczba płytek krwi zmniejszy się do mniej niż $50 \times 10^3/\mu l$, należy przerwać stosowanie produktu Kevzara.
- 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 produktem Kevzara 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 produktem Kevzara stosowano potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze (np. MTX).

Nie zaleca się podejmowania leczenia produktem Kevzara u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz AlAT lub AspAT ponad $1,5 \times$ GGN. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności AlAT ponad $5 \times$ GGN, należy przerwać stosowanie produktu Kevzara (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 produktem Kevzara 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 produktem leczniczym Kevzara, a następnie w około 6 miesięcznych odstępach.

Postępowanie u pacjentów powinno być zgodne z klinicznymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych opisywano incydenty perforacji przewodu pokarmowego, będące zazwyczaj powikłaniami zapalenia uchyłków. Produkt Kevzara należy stosować ostrożnie u pacjentów z owrzodzeniem jelit lub zapaleniem uchyłków jelitowych w wywiadzie. Pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy brzuszne, takie jak uporczywy ból z towarzyszącą gorączką, należy bezzwłocznie poddać ocenie diagnostycznej (patrz punkt 4.8).

Nowotwory złośliwe

Leczenie lekami immunosupresyjnymi może prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych. Wpływ leczenia produktem Kevzara 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 produktu Kevzara (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 jakiegokolwiek objawy reakcji nadwrażliwości. W razie pojawienia się anafilaksji lub innej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu Kevzara należy natychmiast przerwać. Produktu Kevzara nie należy podawać pacjentom ze stwierdzoną nadwrażliwością na sarilumab (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się leczenia produktem Kevzara 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 produktem Kevzara, ponieważ nie potwierdzono bezpieczeństwa klinicznego takiego postępowania. Brak jest dostępnych danych na temat wtórnej transmisji zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów otrzymujących produkt Kevzara. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Kevzara, wszystkim pacjentom zalecane jest zaktualizowanie wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Odstęp czasowy pomiędzy podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem Kevzara powinien być zgodny z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepienia w powiązaniu ze stosowaniem leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

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).

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 produktu

Kevzara w skojarzeniu z inhibitorami kinaz janusowych (JAK) czy biologicznymi DMARDs, takimi jak antagoniści czynnika nekrozy nowotworu (TNF, ang. *Tumor 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 regulację w dół 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-6R α , 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 produktu Kevzara u pacjentów leczonych produktami leczniczymi będącymi substratami enzymów CYP należy wykonać badania kontrolujące skuteczność leczenia (np. w przypadku warfaryny) lub oznaczenia stężenia leku (np. teofiliny) i dostosować indywidualną dawkę produktu leczniczego odpowiednio do potrzeb.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Kevzara w trakcie stosowania substratów CYP3A4 (np. doustnych środków antykoncepcyjnych lub statyn), ponieważ Kevzara 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.

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 produktu Kevzara 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 przenika 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Kevzara w badaniach klinicznych były neutropenia, zwiększenie aktywności ALAT, rumień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zakażenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Kevzara w skojarzeniu z DMARDs oceniano na podstawie danych z siedmiu badań klinicznych, z których dwa były kontrolowane placebo, obejmujących 2887 pacjentów (długotrwała ocena bezpieczeństwa populacji). Z tej grupy 2170 pacjentów otrzymywało produkt Kevzara przez co najmniej 24 tygodnie, 1546 przez co najmniej 48 tygodni, 1020 przez co najmniej 96 tygodni i 624 przez co najmniej 144 tygodnie.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane w kontrolowanych badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
		Zakażenie dróg moczowych
		Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
		Opryszczka jamy ustnej
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia
	Często	Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipercholesterolemia
		Hipertriglicydemia
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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W populacji kontrolowanej placebo częstość występowania zakażeń wynosiła 84,5, 81,0 i 75,1 zdarzeń na 100 pacjentolat odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Kevzara 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 produkt Kevzara w dawkach 200 mg i 150 mg w skojarzeniu z DMARDs i placebo w skojarzeniu z DMARDs.

W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczenia produktem Kevzara 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 produktem Kevzara w monoterapii były podobne do obserwowanych w populacji leczonej produktem leczniczym Kevzara w skojarzeniu z DMARDs.

Perforacja przewodu pokarmowego

W populacji kontrolowanej placebo u jednego pacjenta leczonego produktem Kevzara doszło do perforacji przewodu pokarmowego (0,11 zdarzenia na 100 pacjentolat). W populacji objętej długotrwałą oceną bezpieczeństwa leczenia produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,14 zdarzenia na 100 pacjentolat.

Przypadki perforacji przewodu pokarmowego zgłaszano przede wszystkim jako powikłania zapalenia uchyłków, co obejmowało perforację dolnego odcinka przewodu pokarmowego i ropień. Większość pacjentów, u których doszło do perforacji przewodu pokarmowego, stosowała równocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy lub metotreksat. Brak danych, w jakim stopniu te równocześnie stosowane leki przyczyniły się do rozwoju perforacji przewodu pokarmowego, względem produktu Kevzara (patrz punkt 4.4).

Nie opisywano przypadków perforacji przewodu pokarmowego w populacji leczonej produktem Kevzara w monoterapii.

Reakcje nadwrażliwości

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

Odczyny w miejscu wstrzyknięcia

W populacji kontrolowanej placebo odczyny w miejscu wstrzyknięcia opisywano u 9,5%, 8% i 1,4% pacjentów otrzymujących odpowiednio produkt Kevzara w dawce 200 mg i 150 mg oraz placebo. Te odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień i świąd) miały łagodne nasilenie u większości pacjentów. Dwóch pacjentów otrzymujących produkt Kevzara (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 produkt Kevzara.

Liczba granulocytów obojętnochłonnych

Zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiły u 6,4% i 3,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Kevzara 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 $0,5 \times 10^9/l$ wystąpiły u 0,8% i 0,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Kevzara 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 produktu Kevzara 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 produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej produktem Kevzara 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 $100 \times 10^3/\mu l$ wystąpiły u 1,2% i 0,6% pacjentów odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Kevzara 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 produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs i w populacji leczonej produktem Kevzara 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 2. U pacjentów, u których doszło do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, modyfikacja schematu leczenia, taka jak przerwanie stosowania produktu Kevzara lub zmniejszenie jego dawki, prowadziła do zmniejszenia lub normalizacji tych wskaźników (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 2: Częstość występowania nieprawidłowych wyników oznaczeń aktywności enzymów wątrobowych w kontrolowanych badaniach klinicznych

	Placebo + DMARDs N = 661	Kevzara 150 mg + DMARDs N = 660	Kevzara 200 mg + DMARDs N = 661	Kevzara 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 produktem Kevzara 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 lezonej produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs i w populacji lezonej produktem Kevzara w monoterapii obserwacje dotyczące parametrów lipidowych były podobne do uzyskanych w populacji kontrolowanej placebo.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, produkt Kevzara może cechować się immunogennością.

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

W populacji lezonej produktem Kevzara w monoterapii obserwacje były podobne do uzyskanych w populacji lezonej produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs.

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

Wykrycie reakcji immunologicznej zależy w wysokim stopniu od czułości i swoistości stosowanych oznaczeń oraz warunków ich wykonywania. Z tego względu porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi Kevzara z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

Nowotwory złośliwe

W populacji kontrolowanej placebo nowotwory złośliwe występowały z taką samą częstością u pacjentów otrzymujących produkt Kevzara 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 lezonej produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs i w populacji lezonej produktem Kevzara w monoterapii wskaźniki częstości występowania nowotworów złośliwych były podobne do obserwowanych w populacji kontrolowanej placebo (patrz punkt 4.4).

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przedawkowania produktu Kevzara. 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-6R α) 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 surowicy A. Zwiększone stężenie IL-6 stwierdza się w płynie stawowym pacjentów z RZS. Interleukina ta pełni ważną rolę w patologicznym zapaleniu i niszczeniu stawów, czyli w procesach charakterystycznych dla tej choroby. 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.

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.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Kevzara oceniano w trzech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych, wielośrodkowych 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 produkt Kevzara w dawce 200 mg, produkt Kevzara w dawce 150 mg lub placebo co 2 tygodnie w skojarzeniu z MTX.

Pierwszorzędownymi 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 produkt Kevzara w dawce 200 mg, produkt Kevzara w dawce 150 mg lub placebo co 2 tygodnie w skojarzeniu z konwencjonalnymi DMARDs (cDMARDs). Pierwszorzędownymi 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 produktem Kevzara w skojarzeniu z DMARDs, u których uzyskano odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w badaniach MOBILITY i TARGET, przedstawiono w Tabeli 3. W obu tych badaniach u pacjentów leczonych dawką albo 200 mg albo 150 mg produktu Kevzara 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 kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby.

W badaniu MOBILITY u większego odsetka pacjentów leczonych produktem Kevzara w dawce 200 mg lub 150 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z MTX uzyskano remisję, zdefiniowaną jako ocena 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 3).

Tabela 3: 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	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + cDMARDs* N = 181	Kevzara 150 mg + cDMARDs* N = 181	Kevzara 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

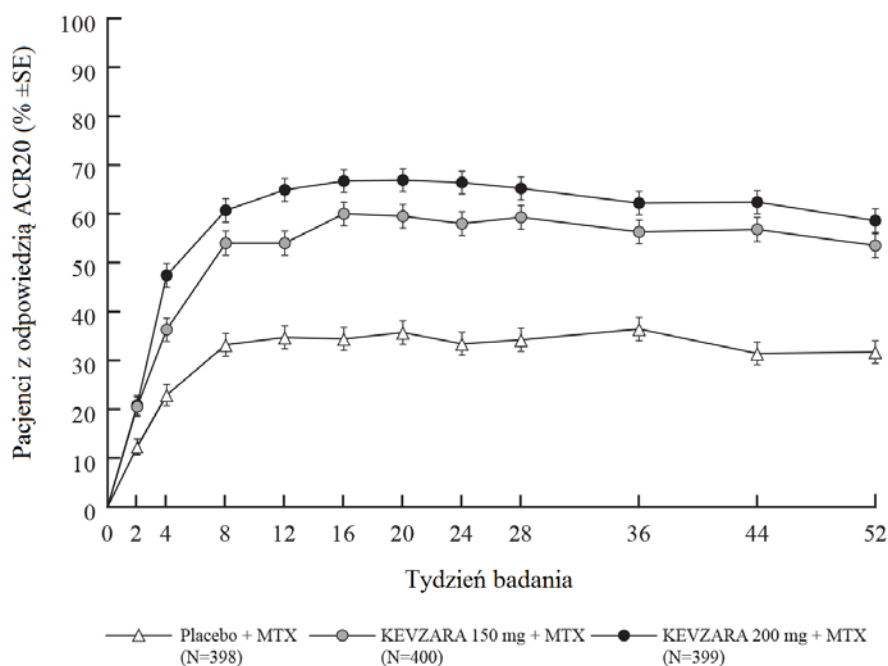
[‡] Pierwszorzędowy punkt końcowy

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

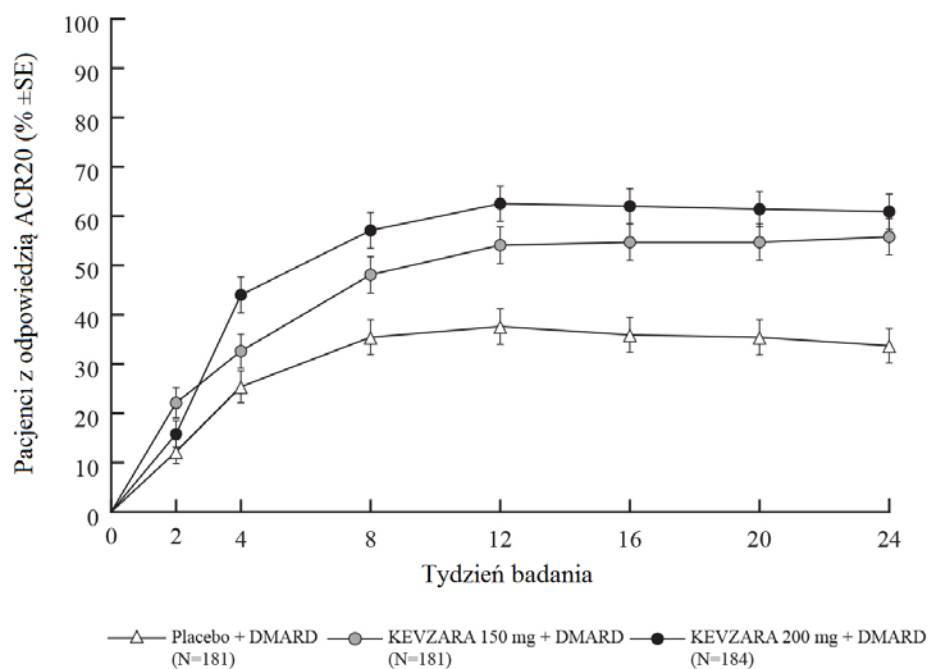
[¶] Istotna odpowiedź kliniczna = ACR70 przez co najmniej 24 kolejne tygodnie podczas 52-tygodniowego okresu

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 4 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 4: Średnie zmniejszenie składowych oceny w skali ACR po 24 tygodniach w stosunku do stanu wyjściowego.

Składowa (zakres)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 399)	Placebo + cDMARDs (N = 181)	KEVZARA 150 mg co 2 tyg.* + cDMARDs (N = 181)	KEVZARA 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

[†] 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 produktu Kevzara 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 5). W grupie badanej otrzymującej sarilumab stwierdzono mniejszą progresję nadżerek i zwężenia szpary stawowej po 24 i 52 tygodniach w porównaniu z grupą placebo.

Leczenie produktem Kevzara 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 produkt Kevzara w dawce 200 mg i 47,8% pacjentów otrzymujących

produkt Kevzara 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 produktem Kevzara 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 5: 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)	Kevzara 150 mg co 2 tyg.* + MTX (N = 400)	Kevzara 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 produkt Kevzara 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 Kevzara 200 mg + MTX, Kevzara 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 produkt Kevzara 200 mg w skojarzeniu z DMARDs, produkt Kevzara 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: Kevzara 200 mg w skojarzeniu z MTX, Kevzara 150 mg w skojarzeniu z MTX i placebo w skojarzeniu z MTX).

U pacjentów leczonych produktem Kevzara 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 $\geq 0,3$ 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 produkt Kevzara w dawce 200 mg w skojarzeniu z DMARDs co dwa tygodnie lub produkt Kevzara 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 produkt Kevzara 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 produkt Kevzara 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.

Produkt Kevzara 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 6).

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczność z badania MONARCH

	Adalimumab 40 mg co 2 tyg.* (N=185)	Kevzara 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

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, łuszczykowego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę sarilumabu scharakteryzowano w grupie 2186 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 (\pm 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, $6,95 \pm 7,60$ mg/l i $20,4 \pm 8,27$ mg/l.

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

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. 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 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-6R α 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-6R α 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 małą Cynomolgus.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Arginina
Polisorbat 20
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

2 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wszystkie prezentacje zawierają 1,14 ml roztworu w strzykawce (szkło typu 1) z dołączoną zamocowaną igłą i z elastomerową końcówką tłoka.

Ampułko-strzykawka 150 mg:

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.

Ampułko-strzykawka 200 mg:

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.

Wstrzykiwacz 150 mg:

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

Wstrzykiwacz 200 mg:

Elementy strzykawki są zmontowane, tworząc jednorazowy wstrzykiwacz 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-strzykawk
- 1 wstrzykiwacz
- 2 wstrzykiwacze
- Opakowanie zbiorcze zawierające 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ampułko-strzykawkę/wstrzykiwacz należy obejrzeć przed użyciem. Roztworu nie należy używać, jeśli jest mętny, przebarwiony lub zawiera cząstki bądź też gdy dowolna część urządzenia wygląda na uszkodzoną.

Po wyjęciu ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza z lodówki należy odczekać do momentu osiągnięcia przez nie temperatury pokojowej (<25°C) przed wstrzyknięciem produktu Kevzara.

Dokładna instrukcja podawania produktu Kevzara w ampułko-strzykawce/wstrzykiwaczu jest przedstawiona w ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Po użyciu umieścić ampułko-strzykawkę/wstrzykiwacz w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie używać pojemnika ponownie. Pojemnik należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2017

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