

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie  
Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli  
Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie  
Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kevzara 150 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml).

Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 150 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (131,6 mg/ml).

Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 200 mg de sarilumab dans 1,14 ml de solution (175 mg/ml).

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain, produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution stérile transparente, incolore à jaune pâle, de pH environ 6,0.

Kevzara 150 mg, solution injectable

298-346 mmol/kg

Kevzara 200 mg, solution injectable

306-371 mmol/kg

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Polyarthrite rhumatoïde

Kevzara est indiqué en association au méthotrexate (MTX) chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate ou intolérants à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Kevzara peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadapté (voir rubrique 5.1).

##### Pseudopolyarthrite rhizomélique

Kevzara est indiqué dans le traitement de la pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate aux corticoïdes ou ayant présenté une rechute au cours de la diminution progressive des corticoïdes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la pathologie pour laquelle ce médicament est destiné (voir rubrique 4.1). Les patients doivent recevoir la carte patient.

##### Posologie

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

La posologie recommandée du sarilumab est de 200 mg toutes les 2 semaines administrée en injection sous-cutanée.

##### *Pseudopolyarthrite rhizomélique*

La posologie recommandée de sarilumab est de 200 mg une fois toutes les 2 semaines, administrée par injection sous-cutanée, en association avec une diminution progressive des corticoïdes systémiques, après quoi le sarilumab peut être poursuivi en monothérapie.

Les données sont disponibles chez les patients traités jusqu'à 1 an. Le traitement au-delà de 52 semaines doit donc être déterminé selon l'activité de la maladie, la décision du médecin et le choix du patient.

##### Modification de la posologie :

##### *Polyarthrite rhumatoïde*

Une réduction de la posologie de 200 mg une fois toutes les 2 semaines à 150 mg une fois toutes les 2 semaines est recommandée en cas de survenue d'une neutropénie, d'une thrombopénie et d'une élévation des enzymes hépatiques.

Le traitement par le sarilumab doit être interrompu chez les patients qui développent une infection grave et ce jusqu'à ce que cette infection soit contrôlée.

L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2 000/mm<sup>3</sup>.

L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150

000/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 1 : Modifications de la posologie recommandées en cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques dans la polyarthrite rhumatoïde (voir rubriques 4.4 et 4.8) :**

| <b>Nombre absolu de neutrophiles bas</b> (voir rubrique 5.1) |  |
|--|--|
| <b>Paramètre biologique (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>        | <b>Recommandation</b>  |
| NAN supérieur à 1000   | Conserver la posologie du sarilumab existante.   |
| NAN entre 500 et 1 000                                       | Interrompre le traitement par le sarilumab jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm <sup>3</sup> .<br>Le traitement par le sarilumab peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique. |
| NAN inférieure à 500   | Arrêter le traitement par le sarilumab.  |

| <b>Nombre de plaquettes bas</b>  |   |
|--|---|
| <b>Paramètre biologique (cellules x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b> | <b>Recommandation</b>   |
| Entre 50 et 100  | Interrompre le traitement par le sarilumab jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> .<br>Le traitement par le sarilumab peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique. |
| Inférieure à 50  | Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par le sarilumab.   |

| <b>Anomalies des enzymes hépatiques</b>                      |   |
|--|---|
| <b>Paramètre biologique</b>                                  | <b>Recommandation</b>   |
| ALAT > 1 x et ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) | Envisager une modification de la posologie des DMARDs associés en fonction de l'état clinique ou des agents immunomodulateurs.  |
| ALAT > 3 x et ≤ 5 x LSN                                      | Interrompre le traitement par le sarilumab jusqu'à ce que la valeur soit < 3 x LSN.<br>Le traitement par le sarilumab peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique. |
| ALAT > 5 x LSN   | Arrêter le traitement par le sarilumab.   |

*Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)*

**Anomalies biologiques :** Arrêt du traitement par sarilumab chez les patients atteints de PPR qui développent les anomalies biologiques suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- neutropénie (NAN inférieur à 1 x 10<sup>9</sup>/L à la fin de l'intervalle entre les prises)
- thrombopénie (numération plaquettaire inférieure à 100 x 10<sup>3</sup> µL)
- augmentation des ASAT ou des ALAT (3 fois au-dessus de la LSN)

Les modifications de posologie n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de PPR présentant ces anomalies. Pour les critères d'initiation du traitement, se référer à la posologie de la PPR.

**Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une injection du sarilumab, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue.  
Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose.

#### Populations spéciales

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Le sarilumab n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité du sarilumab n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients présentant une sérologie positive au virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC) (voir rubrique 4.4).

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la seringue préremplie et du stylo prérempli de sarilumab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Utilisation par voie sous-cutanée.

Les sites d'injection (abdomen, cuisse et bras) doivent varier à chaque injection. Le sarilumab ne doit pas être injecté dans une peau sensible, lésée ou présentant des ecchymoses ou des cicatrices.

##### *Seringue préremplie et stylo prérempli*

L'intégralité du contenu (1,14 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administrée par injection sous-cutanée.

Pour la seringue préremplie/le stylo prérempli, l'injection du sarilumab peut être effectuée par le patient lui-même ou par un aidant si le professionnel de santé considère cela approprié. Une formation appropriée à la préparation et à l'administration du sarilumab doit être dispensée aux patients et/ou aux aidants avant utilisation.

La seringue préremplie ou le stylo n'ont pas été étudiés chez les patients pédiatriques.

Des instructions complètes pour l'administration de ce médicament sont données dans la notice.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Infections sévères actives (voir rubrique 4.4).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial du produit administré et le N° de lot doivent être clairement consignés.

#### Infections graves

Pendant le traitement par le sarilumab, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection (voir rubriques 4.2 et 4.8). La prudence s'impose en cas de traitement de patients âgés en raison de l'incidence plus élevée des infections dans cette population.

Ne pas administrer le sarilumab aux patients ayant une infection active, y compris une infection locale. Le traitement ne doit être instauré qu'après évaluation des risques et des bénéfices chez les patients ayant :

- Infection chronique ou récidivante ;
- Antécédent d'infections graves ou opportunistes ;
- Infection au VIH ;
- Conditions sous-jacentes qui les prédisposent à des infections ;
- Antécédent d'exposition à la tuberculose ; ou
- Séjour ou voyage dans des zones endémiques de tuberculose ou d'infections fongiques

Le traitement par le sarilumab doit être interrompu si le patient développe une infection grave ou une infection opportuniste. Une fois l'infection contrôlée, le traitement par sarilumab peut être réinitié à la discrétion du professionnel de santé.

Si le patient développe une infection pendant le traitement, il doit avoir immédiatement un bilan diagnostique complet et approprié pour un patient immunodéprimé ; un traitement antimicrobien approprié doit être instauré et le patient doit être étroitement surveillé.

Des infections graves et parfois fatales dues à des bactéries, des mycobactéries, des pathogènes fongiques, des virus ou d'autres pathogènes opportunistes ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs. Parmi les infections graves les plus fréquemment observées avec le sarilumab chez les patients atteints de PR figurent les pneumonies et la cellulite (voir rubrique 4.8). Parmi les infections opportunistes rapportées avec le sarilumab utilisé dans la PR figurent la tuberculose, la candidose et la pneumocystose. Chez certains patients atteints de PR et présentant une tuberculose concomitante, des infections disséminées plutôt que localisées ont été observées. La plupart de ces patients étaient sous immunosuppresseurs comme le MTX ou les corticostéroïdes ce qui peut augmenter le risque d'infections.

#### *Tuberculose*

Avant tout traitement par le sarilumab, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des facteurs de risque de la tuberculose et d'un dépistage d'infection latente.

Les patients ayant une tuberculose latente ou active doivent recevoir un traitement antituberculeux standard avant l'instauration du traitement. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'instauration du traitement chez les patients ayant des antécédents médicaux de tuberculose latente ou active et dont on ne peut garantir qu'ils aient été traités de manière appropriée, et chez les patients dont le test de dépistage est négatif mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Il est rappelé aux professionnels de santé le risque de faux-négatifs aux tests cutanés à la tuberculine et aux tests sanguins à l'interféron-gamma pour la tuberculose, en particulier chez les patients gravement malades ou immunodéprimés. Pour le traitement antituberculeux, il peut être approprié de consulter un spécialiste

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de la tuberculose, y compris les patients dont le test de dépistage était négatif avant l'instauration du traitement.

#### *Réactivation virale*

Des cas de réactivation virale ont été rapportés avec les biothérapies immunosuppressives. Des cas de zona ont été observés au cours des études cliniques avec le sarilumab (voir rubrique 4.8). Aucun cas de réactivation de l'hépatite B n'a été rapporté dans les études cliniques ; cependant les patients à risque d'une réactivation étaient exclus de la population de ces études.

#### Paramètres biologiques

##### *Nombre de neutrophiles*

Le traitement par le sarilumab a été associé à une augmentation de l'incidence de la baisse du NAN (voir rubrique 4.8). Cette diminution du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

- L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients ayant un nombre de neutrophiles inférieur à 2 000/mm<sup>3</sup>. Si le NAN devient inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, il est recommandé d'arrêter le traitement par le sarilumab (voir rubrique 4.2).
- Surveiller le nombre de neutrophiles dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis en fonction de l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction des valeurs du NAN, voir rubrique 4.2.
- Pour envisager une modification de la posologie et compte tenu de la pharmacodynamie des changements du NAN, le résultat devant être considéré est celui réalisé à la fin de l'intervalle entre 2 doses successives (voir rubrique 5.1).

##### *Nombre de plaquettes*

Le traitement par le sarilumab a été associé à une diminution du nombre de plaquettes au cours des études cliniques. La diminution du nombre de plaquettes n'a pas été associée à des événements hémorragiques (voir rubrique 4.8).

- L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>. Arrêter le traitement par le sarilumab si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>.
- Surveiller la numération plaquettaire dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis selon l'évaluation clinique. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de la numération plaquettaire, voir rubrique 4.2.

##### *Enzymes hépatiques*

Le traitement par le sarilumab a été associé à une augmentation de l'incidence des élévations des transaminases. Ces élévations ont été transitoires et n'ont entraîné aucune atteinte hépatique clinique évidente au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8). Une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de ces élévations a été observée lorsque des traitements potentiellement hépatotoxiques (p. ex. le MTX) étaient associés au sarilumab.

L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients ayant des transaminases élevées, c'est-à-dire un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 1,5 x LSN. En cas d'élévation du taux d'ALAT supérieure à 5 x LSN, le traitement par le sarilumab doit être arrêté (voir rubrique 4.2).

Surveiller les taux d'ALAT et d'ASAT dans les 4 à 8 semaines suivant le début du traitement, puis tous les 3 mois. Selon l'évaluation clinique, envisager d'autres tests de la fonction hépatique, notamment le dosage de la bilirubine. Pour les modifications de posologie recommandées en fonction de l'élévation des transaminases, voir rubrique 4.2.

##### *Anomalies lipidiques*

Les taux lipidiques peuvent être diminués en cas d'inflammation chronique. Le traitement par le sarilumab a été associé à des augmentations des paramètres lipidiques tels que le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol et/ou les triglycérides (voir rubrique 4.8).

Les paramètres lipidiques doivent être mesurés environ 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement par le sarilumab, puis tous les 6 mois environ.

Les patients doivent être suivis conformément aux recommandations de bonnes pratiques relatives à la prise en charge de l'hyperlipidémie.

#### Perforation gastro-intestinale et diverticulite

Des cas de perforation gastro-intestinale et de diverticulite ont été rapportés en association avec le sarilumab. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite. Les patients présentant des symptômes pouvant évoquer une diverticulite, tels que des douleurs abdominales, des hémorragies gastro-intestinales et/ou des modifications inexplicables du transit intestinal accompagnées de fièvre, doivent être rapidement évalués afin de détecter rapidement une diverticulite pouvant être associée à une perforation gastro-intestinale. La prudence doit s'imposer dans l'utilisation du sarilumab chez les patients ayant un antécédent d'ulcération digestive ou de diverticulite (voir rubrique 4.8).

#### Affections malignes

Un traitement par immunosuppresseurs peut entraîner une augmentation du risque d'affections malignes. L'impact d'un traitement par le sarilumab sur le développement d'affections malignes n'est pas connu ; cependant des cas d'affections malignes ont été rapportés au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8).

#### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés avec le sarilumab (voir rubrique 4.8). Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes ont été rash au site d'injection, rash et urticaire. Les patients doivent être informés de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de symptômes de réaction d'hypersensibilité. Si une réaction anaphylactique ou toute autre réaction d'hypersensibilité survient, l'administration du sarilumab doit être immédiatement arrêtée (voir rubriques 4.3).

#### Insuffisance hépatique

Le traitement par le sarilumab n'est pas recommandé chez les patients ayant une pathologie hépatique active ou une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Vaccinations

L'administration concomitante de vaccins vivants ou vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par le sarilumab, la sécurité clinique n'ayant pas été établie. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par le sarilumab. Avant de débiter le traitement, il est recommandé d'effectuer toutes les vaccinations nécessaires conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. L'intervalle à respecter entre une vaccination par un vaccin vivant et l'instauration du traitement doit être conforme aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs.

#### Risque cardio-vasculaire

Les patients atteints de PR ont un risque accru de troubles cardio-vasculaires et leurs facteurs de risque (p. ex. hypertension artérielle, hyperlipidémie) doivent être pris en charge selon les recommandations habituelles.

#### Polysorbate 20 (E432)

Ce médicament contient 2,28 mg de polysorbate 20 dans 1,14 ml de solution injectable, ce qui équivaut à 2 mg/ml. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de MTX n'a pas modifié l'exposition au sarilumab sur la base des analyses des études pharmacocinétiques et au travers des différentes études. Il n'est pas attendu que l'exposition au MTX soit modifiée lorsqu'il est co-administré au sarilumab, bien qu'aucune donnée clinique n'ait été recueillie. Le sarilumab n'a pas été étudié en association avec les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi) ou les DMARDs biologiques comme les anti-Tumor Necrosis Factor (TNF).

Plusieurs études *in vitro* et un nombre limité d'études *in vivo* chez l'homme ont montré que les cytokines et les modulateurs des cytokines pouvaient influencer l'expression et l'activité d'enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Ainsi, la pharmacocinétique des médicaments co-administrés métabolisés par ces enzymes peut être altérée. Des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6) notamment chez les patients atteints de PR ou PPR sont susceptibles de diminuer l'activité des CYP, et d'augmenter ainsi les concentrations de médicaments, comparé à des sujets sans PR ou PPR. Le blocage de la voie de signalisation IL-6 par les inhibiteurs des IL-6R $\alpha$  comme le sarilumab est susceptible de supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 et de rétablir l'activité des CYP, conduisant ainsi à une modification des concentrations de médicaments.

Cette modulation de l'effet de l'IL-6 par le sarilumab sur les enzymes CYP peut être cliniquement significative avec les médicaments à indice thérapeutique étroit métabolisés par le CYP pour lesquels la posologie est ajustée individuellement. À l'instauration ou à l'interruption du traitement par le sarilumab chez les patients traités par des médicaments métabolisés par le CYP, il convient de mettre en place une surveillance thérapeutique de l'effet (p. ex. pour la warfarine) ou de la concentration (p. ex. pour la théophylline) de ces médicaments et, au besoin, d'ajuster leur posologie individuelle.

La prudence s'impose chez les patients débutant un traitement par le sarilumab associé à un autre traitement métabolisé par le CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux ou statines) (voir rubrique 5.2).

Etant donné que le sarilumab peut supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le CYP3A4, restaurant ainsi son activité, il en résulte une diminution de l'exposition et de l'activité des substrats du CYP3A4

L'interaction du sarilumab avec les médicaments métabolisés par d'autres CYP (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) n'a pas été étudiée.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de sarilumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects en matière de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Le sarilumab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si l'état clinique de la patiente exige un traitement par le sarilumab.

### Allaitement

On ignore si sarilumab est excrété dans le lait maternel ou s'il est absorbé systématiquement après ingestion. L'excrétion du sarilumab dans le lait maternel n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Les IgG1 étant excrétées dans le lait maternel, il faut interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement par sarilumab, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour la patiente.

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet du sarilumab sur la fertilité chez les humains. Les études sur l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité du mâle ou de la femelle (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kevzara n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents dans la PR (n=661) et la PPR (n=59) sont : neutropénies (14,3%), infections des voies aériennes supérieures (6,8%), augmentation des ALAT (6,3%), infections des voies urinaires (5,3%) et érythème au site d'injection (5,0%). Les effets indésirables graves les plus fréquents sont les infections (3,1%) (voir rubrique 4.4).

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables listés dans ce tableau ont été rapportés au cours des études cliniques contrôlées. La fréquence des effets indésirables énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

### Tableau 2 : Effets Indésirables chez les patients atteints de PR et PPR

| Classe de systèmes d'organes MedDRA                     | Fréquence     | Effet indésirable                         |
|---|---------------|---|
| Infections et infestations                              | Fréquent      | Infection des voies aériennes supérieures |
|   |               | Infection des voies urinaires             |
|   |               | Herpès buccal                             |
|   |               | Cellulite                                 |
|   |               | Pneumonie                                 |
|   | Peu fréquent  | Rhinopharyngite                           |
|   |               | Diverticulite                             |
| Affections hématologiques et du système lymphatique     | Très fréquent | Neutropénie*                              |
|   | Fréquent      | Leucopénie*                               |
|   |               | Thrombopénie                              |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | Fréquent      | Hypertriglycémie                          |
|   |               | Hypercholestérolémie                      |
| Affections gastro-intestinales                          | Rare          | Perforation gastro-intestinale            |
| Affections hépatobiliaires                              | Fréquent      | Transaminases augmentées                  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent      | Érythème au site d'injection              |
|   |               | Prurit au site d'injection*               |

\* Dans l'étude SAPHYR, les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de PPR sont la neutropénie, la leucopénie et le prurit au site d'injection.

#### Description de certains effets indésirables

##### **Polyarthrite rhumatoïde**

###### Infections

Dans la population contrôlée versus placebo, les taux d'infections ont été de 84,5 ; 81,0 et 75,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes sarilumab 200 mg + DMARDs, sarilumab 150 mg + DMARDs et placebo + DMARDs, respectivement. Les infections les plus fréquemment rapportées (5 à 7 % des patients) étaient des infections des voies aériennes supérieures, des infections des voies urinaires et des rhinopharyngites. Les taux d'infections graves ont été de 4,3 ; 3,0 et 3,1 événements pour 100 patients-années, dans les groupes sarilumab 200 mg + DMARDs, sarilumab 150 mg + DMARDs et placebo + DMARDs, respectivement.

Dans la population de sécurité long terme sarilumab + DMARDs, les taux d'infections et d'infections graves ont été de 57,3 et 3,4 événements pour 100 patients-années, respectivement.

Les infections graves les plus fréquemment observées comprenaient la pneumonie et la cellulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Les taux globaux d'infections et d'infections graves dans la population recevant le sarilumab en monothérapie ont été cohérents avec les taux obtenus dans la population sarilumab + DMARDs.

###### Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite. La plupart des patients ayant développé des perforations gastro-intestinales prenaient en association des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des corticostéroïdes ou du MTX. La contribution relative de ces médicaments pris en association avec le sarilumab dans le développement de perforations gastro-intestinales n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

###### Réactions d'hypersensibilité

Dans les études contrôlées versus placebo, la proportion de patients pour lesquels le traitement a été interrompu en raison de réactions d'hypersensibilité a été supérieure chez ceux traités par sarilumab (0,9 % dans le groupe 200 mg, 0,5 % dans le groupe 150 mg) par rapport à ceux recevant le placebo (0,2 %). Les taux d'interruptions en raison d'une hypersensibilité dans la population étudiée pour la sécurité à long terme sarilumab + DMARDs et celle recevant sarilumab en monothérapie ont été comparables à ceux de la population contrôlée versus placebo. Dans la population contrôlée versus placebo, des effets indésirables graves consistant en des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez 0,2 % des

patients traités par sarilumab 200 mg toutes les 2 semaines + DMARDs. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe sarilumab 150 mg toutes les 2 semaines + DMARDs.

Réactions au site d'injection

Dans les études contrôlées versus placebo, des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 9,5 %, 8 % et 1,4 % des patients recevant sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg et le placebo, respectivement. Ces réactions au site d'injection (comprenant érythème et prurit) ont été de sévérité légère à modérée chez la majorité des patients (99,5%, 100% et 100% chez sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg et le placebo, respectivement). Chez deux patients sous sarilumab (0,2 %), le traitement a été interrompu en raison de réactions au site d'injection.

Anomalies des paramètres biologiques

Pour permettre une comparaison directe de la fréquence des anomalies des paramètres biologiques entre le groupe recevant le placebo et celui recevant le traitement actif, les données utilisées ont été celles des semaines 0 à 12, période qui a précédé la possibilité pour les patients de passer du placebo au sarilumab.

Nombre de neutrophiles

Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 1 000/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 6,4 % et 3,6 % des patients des groupes sarilumab 200 mg + DMARDs et sarilumab 150 mg + DMARDs, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARDs. Des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous d'une valeur de 500/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 0,8 % et 0,6 % des patients dans les groupes sarilumab 200 mg + DMARDs et sarilumab 150 mg + DMARDs, respectivement. Chez les patients ayant une diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN), une modification du schéma thérapeutique comme une interruption du sarilumab ou une diminution de la posologie a entraîné une augmentation ou une normalisation du NAN (voir rubrique 4.2). La réduction du NAN n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence des infections, y compris des infections graves.

Dans la population de sécurité long terme sarilumab + DMARDs et celle recevant sarilumab en monothérapie, les observations sur la numération des neutrophiles ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo (voir rubrique 4.4).

Nombre de plaquettes

Une diminution du nombre de plaquettes en dessous d'une valeur de 100 x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> a été rapportée chez 1,2 % et 0,6 % des patients dans les groupes sarilumab 200 mg + DMARDs et sarilumab 150 mg + DMARDs, respectivement. Aucune n'a été rapportée dans le groupe placebo + DMARDs.

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme sarilumab + DMARDs et la population recevant sarilumab en monothérapie, les observations sur la numération plaquettaire ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

Aucun événement hémorragique n'a été associé aux diminutions du nombre de plaquettes.

Enzymes hépatiques

Les anomalies des enzymes hépatiques sont résumées dans le Tableau 3. Chez les patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du schéma thérapeutique telle qu'une interruption du traitement ou une réduction de la posologie a entraîné une diminution ou une normalisation des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.2). Ces élévations n'ont pas été associées à une élévation cliniquement significative de la bilirubine conjuguée, ni à des signes cliniques d'hépatite ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

**Tableau 3 : Incidence des anomalies des enzymes hépatiques dans les études cliniques contrôlées**

|                        | Placebo + DMARD<br>N = 661 | Sarilumab<br>150 mg + DMARD<br>N = 660 | Sarilumab<br>200 mg + DMARD<br>N = 661 | Sarilumab en<br>monothérapie, toute dose<br>N = 467 |
|------------------------|----------------------------|--|--|---|
| <b>ASAT</b>            |                            |  |  |   |
| > 3 x LSN –<br>5 x LSN | 0 %                        | 1,2 %                                  | 1,1 %                                  | 1,1 %   |
| > 5 x LSN              | 0 %                        | 0,6 %                                  | 0,2 %                                  | 0 %   |
| <b>ALAT</b>            |                            |  |  |   |
| > 3 x LSN –<br>5 x LSN | 0,6 %                      | 3,2 %                                  | 2,4 %                                  | 1,9 %   |
| > 5 x LSN              | 0 %                        | 1,1 %                                  | 0,8 %                                  | 0,2 %   |

Lipides

Les paramètres lipidiques (LDL, HDL et triglycérides) ont été évalués initialement 4 semaines après l'instauration du traitement par sarilumab + DMARDs dans la population contrôlée versus placebo. À la semaine 4, le taux moyen de LDL montrait une augmentation de 14 mg/dl, le taux moyen de triglycérides, une augmentation de 23 mg/dl, et le taux moyen de HDL, une augmentation de 3 mg/dl. Après la semaine 4, aucune nouvelle augmentation n'a été observée. Aucune différence significative n'a été relevée entre les doses.

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme sarilumab + DMARDs et la population recevant sarilumab en monothérapie, les observations sur les paramètres lipidiques ont été cohérentes avec celles de la population contrôlée versus placebo.

Tumeurs malignes

Dans la population de l'étude contrôlée contre placebo, les tumeurs malignes sont survenues à la même fréquence chez les patients recevant soit le

sarilumab + DMARDs soit le placebo + DMARDs (1,0 événement pour 100 patients-années).

Dans la population de tolérance à long terme du sarilumab + DMARDs et dans la population recevant le sarilumab en monothérapie, les taux de tumeurs malignes étaient cohérents avec les taux observés dans la population de l'étude contrôlée contre placebo (voir rubrique 4.4).

#### *Immunogénicité*

Comme toutes les protéines thérapeutiques, le sarilumab possède un potentiel d'immunogénicité.

Dans la population contrôlée versus placebo, 4,0 %, 5,6 % et 2,0 % des patients traités par sarilumab 200 mg + DMARDs, sarilumab 150 mg + DMARDs et placebo + DMARDs respectivement, avaient eu des anticorps anti-médicaments (*anti-drug antibody*, ADA). Des anticorps neutralisants (*neutralizing antibody*, NAb) ont été détectés chez 1,0 %, 1,6 % et 0,2 % des patients sous sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg et placebo, respectivement.

Dans la population recevant sarilumab en monothérapie, les observations ont été comparables à celles faites dans la population sarilumab + DMARDs.

La formation d'anticorps anti-médicament (ADA) est susceptible de modifier la pharmacocinétique du sarilumab. Aucune corrélation n'a été observée entre la formation d'anticorps anti-sarilumab et une perte d'efficacité ou la survenue d'effets indésirables.

#### ***Pseudopolyarthrite rhizomélique***

La tolérance du sarilumab a été étudiée au cours d'une étude de phase 3 (SAPHYR) chez 117 patients atteints de PPR, dont 59 ont reçu du sarilumab 200 mg par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1). La durée totale des patients-années dans la population atteinte de PPR était de 47,37 patients-années au cours de l'étude en double aveugle de 12 mois, contrôlée versus placebo. Les données de tolérance sont disponibles jusqu'à 1 an.

#### *Infections*

Dans l'étude SAPHYR, la proportion de patients présentant des infections était plus faible dans le groupe sarilumab 200 mg avec diminution progressive de la prednisone sur 14 semaines (37,3 %) que dans le groupe placebo avec diminution progressive de la prednisone sur 52 semaines (50,0 %). Des infections graves ont été rapportées chez 3 (5,1 %) patients dans le groupe sarilumab 200 mg avec diminution progressive de la prednisone sur 14 semaines (tous étaient des cas d'infections bactériennes) et chez 3 (5,2 %) patients dans le groupe placebo avec diminution progressive de la prednisone sur 52 semaines (tous les cas étaient des infections par la COVID-19).

#### *Anomalies biologiques*

##### *Numération des neutrophiles*

Dans l'étude SAPHYR, des diminutions du nombre de neutrophiles en dessous de  $1 \times 10^9/L$  sont survenues chez 7 (12 %) patients du groupe sarilumab, dont 2 (3,4 %) étaient graves (diminution du nombre de neutrophiles en dessous de  $0,5 \times 10^9/L$ ).

##### *Enzymes hépatiques*

Dans l'étude SAPHYR, aucun patient traité par le sarilumab n'a présenté d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Dans le groupe placebo, 2 patients ont présenté une élévation des ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale.

#### *Immunogénicité*

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité avec le sarilumab.

Dans la population PPR, 1 (1,8 %) patient traité par 200 mg de sarilumab a présenté une réponse persistante en anticorps anti-médicament (ADA) et aucun des patients du groupe placebo n'a présenté de réponse en ADA. Une réponse positive au test des anticorps neutralisants a été détectée chez les patients atteints de PPR présentant une réponse en ADA sous sarilumab 200 mg. En raison de la faible fréquence des ADA, l'effet de ces anticorps sur la sécurité d'emploi et/ou l'efficacité du sarilumab n'est pas connu.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la seringue préremplie et du stylo prérempli de sarilumab chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) – Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) – E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par Kevzara. En cas de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé, ses symptômes doivent être traités et les mesures nécessaires de soutien doivent être prises.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs de l'interleukine.  
Code ATC : L04AC14

#### Mécanisme d'action

Le sarilumab est un anticorps monoclonal humain (de sous-type IgG1) qui se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6Ra) et inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs de l'IL-6. Ce signal implique la glycoprotéine 130 (gp130), protéine ubiquitaire du signal de transduction, et STAT-3 (*Signal Transducer And Activator of Transcription-3*).

Dans des dosages effectués sur des cellules fonctionnelles humaines, le sarilumab a été capable de bloquer la voie de signalisation IL-6, mesuré par l'inhibition de STAT-3, seulement en présence d'IL-6.

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui stimule des réponses cellulaires diverses telles que prolifération, différenciation, survie et apoptose, et peut activer les hépatocytes qui libèrent des protéines de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C réactive (CRP) et le sérum amyloïde A. Des taux élevés d'IL-6 ont été retrouvés dans le liquide synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) et jouent un rôle important à la fois dans l'inflammation et dans la destruction articulaire caractéristiques de la PR et de l'AJIp. L'IL-6 est impliquée dans divers processus physiologiques comme la migration et l'activation des cellules T, B, monocytes et ostéoclastes, entraînant une inflammation systémique, une inflammation synoviale et une érosion osseuse chez les patients atteints de PR et d'AJIp.

L'action sur la réduction de l'inflammation du sarilumab est associée à des modifications des paramètres biologiques comme une réduction du NAN et une élévation des lipides (voir rubrique 4.4).

#### Effets pharmacodynamiques

Une réduction rapide des taux de CRP a été observée après administration d'une dose unique de sarilumab 200 mg et 150 mg par voie sous-cutanée (SC) chez les patients atteints de PR. Les taux se sont normalisés seulement 4 jours après l'instauration du traitement. Après administration d'une dose unique de sarilumab à des patients atteints de PR, le NAN a atteint son minimum 3 à 4 jours après administration, avant de revenir à la valeur d'inclusion (voir rubrique 4.4). Le traitement par sarilumab a entraîné une réduction du fibrinogène et du sérum amyloïde A et une augmentation de l'hémoglobine et de l'albumine sérique. Le traitement par le sarilumab chez les patients atteints de PPR prenant 200 mg une fois toutes les 2 semaines a un effet similaire sur les profils des marqueurs pharmacodynamiques (CRP et NAN) à celui observé chez les patients atteints de PR au cours du temps.

#### Efficacité clinique

##### Polyarthrite rhumatoïde (PR)

L'efficacité et la sécurité du sarilumab ont été évaluées dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées, multicentriques (les études MOBILITY et TARGET étaient contrôlées versus placebo et l'étude MONARCH était contrôlée versus comparateur actif) menées chez des patients de plus de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère diagnostiquée selon les critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR). Les patients présentaient au moins 8 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées à l'inclusion.

##### Études contrôlées versus placebo

L'étude MOBILITY a évalué 1 197 patients atteints de PR ayant une réponse clinique inadéquate au MTX. Les patients ont reçu sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec le MTX. Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la semaine 24, la variation du score HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) à la semaine 16 par rapport à l'inclusion et la variation du score mTSS (score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde) à la semaine 52 par rapport à l'inclusion.

L'étude TARGET a évalué 546 patients atteints de PR et ayant une réponse clinique inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs anti-TNF  $\alpha$ . Les patients ont reçu sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg ou un placebo toutes les 2 semaines, en association avec des DMARDs conventionnels (cDMARDs). Les critères d'évaluation principaux étaient le taux de réponse ACR20 à la semaine 24 et la variation du score HAQ-DI à la semaine 12 par rapport à l'inclusion.

##### Réponse clinique

Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 chez les patients traités par sarilumab + DMARDs dans MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau . Dans ces deux études, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la semaine 24 chez les patients traités par sarilumab 200 mg + DMARDs ou sarilumab 150 mg + DMARDs toutes les 2 semaines étaient supérieurs à ceux des patients recevant le placebo. Ces taux de réponse se sont maintenus pendant 3 ans dans une étude d'extension en ouvert.

Dans MOBILITY, le taux de patients ayant atteint une rémission à la semaine 52, définie par un score DAS28-CRP < 2,6 (score d'activité de la maladie), a été supérieur chez les patients traités par sarilumab 200 mg ou 150 mg toutes les 2 semaines plus MTX par rapport au groupe placebo + MTX. Dans l'étude TARGET, les résultats obtenus à la Semaine 24 étaient similaires à ceux de l'étude MOBILITY obtenus à la Semaine 52 (voir Tableau 4).

#### Tableau 4 : Réponse clinique aux semaines 12, 24 et 52 dans les études contrôlées versus placebo, MOBILITY et TARGET

|                             | Pourcentage de patients                                  |                                      |   |  |   |   |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|---|--|---|---|
|                             | MOBILITY<br>Patients ayant une réponse inadéquate au MTX |                                      |   | TARGET<br>Patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF |   |   |
|                             | Placebo + MTX<br>N = 398                                 | Sarilumab<br>150 mg + MTX<br>N = 400 | Sarilumab<br>200 mg +<br>MTX<br>N = 399 | Placebo + DMARDs<br>conventionnels*<br>N = 181               | Sarilumab<br>150 mg +<br>DMARDs<br>conventionnels*<br>N = 181 | Sarilumab<br>200 mg +<br>DMARDs<br>conventionnels*<br>N = 184 |
| <b>Semaine 12</b>           |  |                                      |   |  |   |   |
| Rémission (DAS28-CRP < 2,6) | 4,8 %  | 18,0 % <sup>†††</sup>                | 23,1 % <sup>†††</sup>                   | 3,9 %  | 17,1 % <sup>†††</sup>   | 17,9 % <sup>†††</sup>   |
| ACR20                       | 34,7 %   | 54,0 % <sup>†††</sup>                | 64,9 % <sup>†††</sup>                   | 37,6 %   | 54,1 % <sup>†</sup>   | 62,5 % <sup>†††</sup>   |
| ACR50                       | 12,3 %   | 26,5 % <sup>†††</sup>                | 36,3 % <sup>†††</sup>                   | 13,3 %   | 30,4 % <sup>†††</sup>   | 33,2 % <sup>†††</sup>   |
| ACR70                       | 4,0 %  | 11,0 % <sup>††</sup>                 | 17,5 % <sup>†††</sup>                   | 2,2 %  | 13,8 % <sup>†††</sup>   | 14,7 % <sup>†††</sup>   |
| <b>Semaine 24</b>           |  |                                      |   |  |   |   |
| Rémission (DAS28-CRP < 2,6) | 10,1 %   | 27,8 % <sup>†††</sup>                | 34,1 % <sup>†††</sup>                   | 7,2 %  | 24,9 % <sup>†††</sup>   | 28,8 % <sup>†††</sup>   |
| ACR20‡                      | 33,4 %   | 58,0 % <sup>†††</sup>                | 66,4 % <sup>†††</sup>                   | 33,7 %   | 55,8 % <sup>†††</sup>   | 60,9 % <sup>†††</sup>   |
| ACR50                       | 16,6 %   | 37,0 % <sup>†††</sup>                | 45,6 % <sup>†††</sup>                   | 18,2 %   | 37,0 % <sup>†††</sup>   | 40,8 % <sup>†††</sup>   |
| ACR70                       | 7,3 %  | 19,8 % <sup>†††</sup>                | 24,8 % <sup>†††</sup>                   | 7,2 %  | 19,9 % <sup>††</sup>  | 16,3 % <sup>†</sup>   |
| <b>Semaine 52</b>           |  |                                      |   |  |   |   |
| Rémission (DAS28-CRP < 2,6) | 8,5 %  | 31,0 % <sup>†††</sup>                | 34,1 % <sup>†††</sup>                   | NA§  | NA§   | NA§   |
| ACR20                       | 31,7 %   | 53,5 % <sup>†††</sup>                | 58,6 % <sup>†††</sup>                   |  |   |   |
| ACR50                       | 18,1 %   | 40,0 % <sup>†††</sup>                | 42,9 % <sup>†††</sup>                   |  |   |   |
| ACR70                       | 9,0 %  | 24,8 %                               | 26,8 %                                  |  |   |   |
| Réponse clinique majeure    | 3,0 %  | 12,8 % <sup>†††</sup>                | 14,8 % <sup>†††</sup>                   |  |   |   |

\* Dans l'étude TARGET, les cDMARDs comprenaient MTX, sulfasalazine, léflunomide et hydroxychloroquine

†  $p < 0,01$  pour la différence versus placebo

††  $p < 0,001$  pour la différence versus placebo

†††  $p < 0,0001$  pour la différence versus placebo

‡ Critère d'évaluation principal

§ NA = Non applicable, TARGET étant une étude sur 24 semaines

¶ Réponse Clinique Majeure : ACR70 sur au moins 24 semaines consécutives pendant la période de 52 semaines

Dans les deux études MOBILITY et TARGET, les taux de réponse ACR20 ont été supérieurs à ceux du groupe placebo dès les 2 premières semaines et se sont maintenus pendant toute la durée des études (voir Figures 1 et 2).

**Figure 1** : Réponse ACR20 par visite dans l'étude MOBILITY

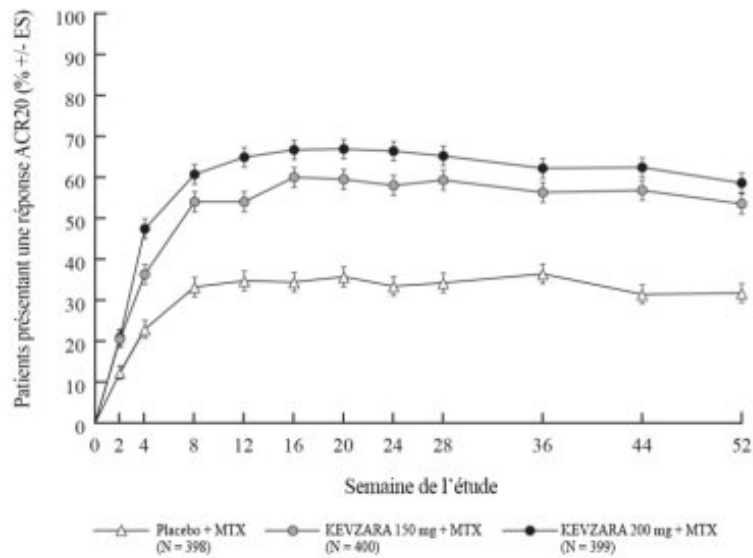
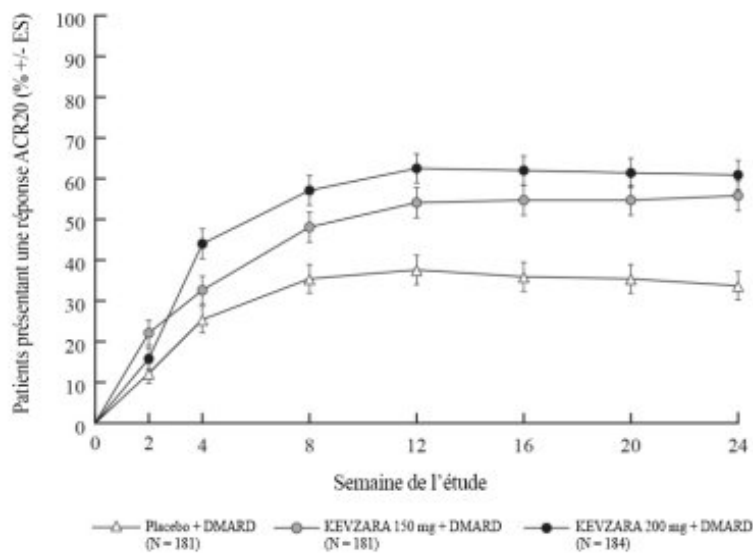


Figure 2 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude TARGET



Les résultats des composants des critères de réponse ACR à la semaine 24 dans les études MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 5. Dans l'étude MOBILITY, les résultats obtenus à la semaine 52 étaient similaires à ceux obtenus à la semaine 24 dans l'étude TARGET.

Tableau 5 : Valeurs moyennes de la réduction par rapport à l'inclusion dans les composants du score ACR à la semaine 24

| Composant (min-max)                    | MOBILITY                |   |   | TARGET                                    |   |   |
|--|-------------------------|---|---|---|---|---|
|  | Placebo + MTX (N = 398) | Sarilumab 150 mg 1x/2s* + MTX (N = 400) | Sarilumab 200 mg 1x/2s* + MTX (N = 399) | Placebo + DMARDs conventionnels (N = 181) | Sarilumab 150 mg 1x/2s* + DMARDs conventionnels (N = 181) | Sarilumab 200 mg 1x/2s* + DMARDs conventionnels (N = 184) |
| Articulations douloureuses (0-68)      | -14,38                  | -19,25†††                               | -19,00†††                               | -17,18                                    | -17,30†   | -20,58†††   |
| Articulations gonflées (0-66)          | -8,70                   | -11,84†††                               | -12,43†††                               | -12,12                                    | -13,04††  | -14,03†††   |
| EVA de la douleur† (0-100 mm)          | -19,43                  | -30,75†††                               | -34,35†††                               | -27,65                                    | -36,28††  | -39,60†††   |
| EVA globale par le médecin‡ (0-100 mm) | -32,04                  | -40,69†††                               | -42,65†††                               | -39,44                                    | -45,09†††   | -48,08†††   |
| EVA globale par le patient‡ (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†††   |

\* 1x/2s = toutes les 2 semaines

‡ Échelle visuelle analogique

†  $p < 0,01$  pour la différence versus placebo

††  $p < 0,001$  pour la différence versus placebo

†††  $p < 0,0001$  pour la différence versus placebo

#### Réponse radiographique

Dans MOBILITY, les dommages structuraux ont été évalués par radiographie et exprimés comme des variations du score radiographique de Sharp modifié par van der Heijde (mTSS) et de ses composants, du score d'érosion et du score de pincement articulaire à la semaine 52. Des radiographies des mains et des pieds ont été réalisées à l'inclusion, à la semaine 24 et à la semaine 52 et évaluées indépendamment par au moins deux spécialistes, en aveugle du groupe de traitement et du numéro de visite.

Les variations du mTSS à la semaine 24 et à la semaine 52 ont été supérieures pour les deux doses de sarilumab + MTX versus placebo + MTX par rapport à l'inclusion (voir Tableau 6). Dans les groupes de traitement par le sarilumab, la progression du score d'érosion et la progression du score de pincement articulaire rapportées aux semaines 24 et 52 ont été inférieures versus placebo.

Sur le plan radiographique, le traitement par sarilumab + MTX a été associé à une progression des dommages structuraux significativement inférieure versus placebo. À la semaine 52, 55,6 % des patients recevant sarilumab 200 mg et 47,8 % des patients recevant sarilumab 150 mg ne présentaient aucune progression des dommages structuraux (définie comme une variation  $\leq 0$  du score TSS), versus 38,7 % des patients du groupe placebo.

Le traitement par sarilumab 200 mg + MTX et sarilumab 150 mg + MTX a inhibé la progression des dommages structuraux de 91 % et 68 %, respectivement, comparativement au groupe placebo + MTX à la semaine 52.

L'efficacité du sarilumab en association avec des DMARDs sur l'inhibition de la progression des paramètres radiographiques, évaluée en tant que critère principal d'évaluation à la semaine 52 dans l'étude MOBILITY, s'est maintenue jusqu'à trois ans après le début du traitement.

**Tableau 6 : Variation moyenne des paramètres radiographiques par rapport à l'inclusion à la semaine 24 et à la semaine 52 dans l'étude MOBILITY**

|   | MOBILITY<br>Patients ayant une réponse inadéquate au MTX |  |  |
|---|--|--|--|
|   | Placebo<br>+ MTX<br>(N = 398)                            | Sarilumab<br>150 mg 1x/2s*<br>+ MTX<br>(N = 400) | Sarilumab<br>200 mg 1x/2s*<br>+ MTX<br>(N = 399) |
| <b>Variation moyenne à la semaine 24</b>      |  |  |  |
| Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)  | 1,22   | 0,54†  | 0,13††   |
| Score d'érosion (0-280)                       | 0,68   | 0,26†  | 0,02††   |
| Score de pincement artriculaire               | 0,54   | 0,28   | 0,12†  |
| <b>Variation moyenne à la semaine 52</b>      |  |  |  |
| Score radiographique de Sharp modifié (mTSS)‡ | 2,78   | 0,90††   | 0,25††   |
| Score d'érosion (0-280)                       | 1,46   | 0,42††   | 0,05††   |
| Score de pincement artriculaire               | 1,32   | 0,47†  | 0,20††   |

\* 1x/2s = toutes les 2 semaines

† p < 0,001

†† p < 0,0001

‡ Critère d'évaluation principal

#### Réponse relative au score physique de qualité de vie

Dans MOBILITY et TARGET, le score physique de qualité de vie a été mesuré par le questionnaire HAQ-DI. Les patients recevant sarilumab 200 mg + DMARDs ou sarilumab 150 mg + DMARDs toutes les 2 semaines ont obtenu une amélioration supérieure du score physique de qualité de vie versus placebo à la semaine 16 et à la semaine 12 par rapport à l'inclusion dans les études MOBILITY et TARGET, respectivement.

L'étude MOBILITY a montré une amélioration significative du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) à la semaine 16 versus placebo (-0,58 ; -0,54 et -0,30 pour sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX et placebo + MTX toutes les 2 semaines, respectivement). L'étude TARGET a montré une amélioration significative des scores HAQ-DI à la semaine 12 versus placebo (-0,49, -0,50 et -0,29 pour sarilumab 200 mg + DMARDs, sarilumab 150 mg + DMARDs et placebo + DMARDs toutes les 2 semaines, respectivement).

Dans MOBILITY, l'amélioration du score physique de qualité de vie (HAQ-DI) s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (-0,75, -0,71 et -0,46 pour les groupes de traitement sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX et placebo + MTX, respectivement).

À la semaine 52, l'amélioration du HAQ-DI a été cliniquement pertinente (variation ≥ 0,3 unité par rapport à l'inclusion) chez les patients traités par sarilumab + MTX (47,6 % dans le groupe de traitement à 200 mg et 47,0 % dans le groupe de traitement à 150 mg) versus 26,1 % dans le groupe placebo + MTX.

#### Critères d'évaluation rapportés par les patients (PRO)

L'état de santé général a été évalué par le questionnaire SF-36 (*Short Form health survey*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant sarilumab 200 mg + DMARDs toutes les 2 semaines ou sarilumab 150 mg + DMARDs toutes les 2 semaines ont montré une amélioration de la composante physique (PCS) par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARDs, et n'ont montré aucune modification de la composante mentale (MCS) à la semaine 24. Les patients recevant sarilumab 200 mg + DMARDs ont rapporté une amélioration supérieure à celle rapportée dans le groupe placebo dans les domaines suivants : *Capacités physiques, Atteinte physique, Douleur corporelle, Perception de Santé générale, Vitalité, Sociabilité et Santé mentale*.

La fatigue a été évaluée au moyen du questionnaire FACIT-Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Dans MOBILITY et TARGET, les patients recevant 200 mg de sarilumab + DMARDs toutes les 2 semaines ou 150 mg de sarilumab + DMARDs toutes les 2 semaines ont montré une amélioration par rapport à l'inclusion supérieure à celle du groupe placebo + DMARDs.

#### Étude contrôlée versus comparateur actif

MONARCH, une étude de 24 semaines randomisée, en double aveugle, double placebo, avait pour objectif de comparer sarilumab 200 mg en monothérapie avec l'adalimumab 40 mg en monothérapie par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines chez 369 patients atteints de PR active modérée à sévère et ne pouvant recevoir un traitement par MTX en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au MTX.

Le sarilumab 200 mg a été supérieur à l'adalimumab 40 mg sur la réduction de l'activité de la maladie et sur l'amélioration des capacités physiques, avec un nombre supérieur de patients atteignant une rémission clinique sur 24 semaines (voir Tableau 7).

#### **Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude MONARCH**

|   | <b>Adalimumab<br/>40 mg 1x/2s*<br/>(N = 185)</b> | <b>Sarilumab 200 mg 1x/2s<br/>(N = 184)</b> |
|---|--|---|
| <b>DAS28-VS (critère d'évaluation principal)</b><br>p versus adalimumab           | -2,20 (0,106)                                    | -3,28 (0,105)<br>< 0,0001                   |
| <b>Rémission selon le score DAS28-VS (&lt; 2,6), n (%)</b><br>p versus adalimumab | 13 (7,0%)  | 49 (26,6%)<br>< 0,0001                      |
| <b>Réponse ACR20, n (%)</b><br>p versus adalimumab                                | 108 (58,4%)                                      | 132 (71,7%)<br>0,0074                       |
| <b>Réponse ACR50, n (%)</b><br>p versus adalimumab                                | 55 (29,7%)                                       | 84 (45,7%)<br>0,0017                        |
| <b>Réponse ACR70, n (%)</b><br>p versus adalimumab                                | 22 (11,9%)                                       | 43 (23,4%)<br>0,0036                        |
| <b>HAQ-DI</b><br>p versus adalimumab  | -0,43 (0,045)                                    | -0,61 (0,045)<br>0,0037                     |

\* Y compris des patients pour lesquels la fréquence des doses d'adalimumab 40 mg a été augmentée à 1 fois par semaine en raison d'une réponse inadéquate.

#### Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)

L'efficacité et la sécurité du sarilumab ont été évaluées dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, en groupe contrôle versus placebo (SAPHYR) chez des patients âgés de 50 ans et plus atteints de PPR, diagnostiqués selon les critères de classification de l'American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism (ACR/EULAR). Les patients ont présenté au moins un épisode de poussée de PPR sans équivoque en essayant de diminuer les corticoïdes.

Dans l'étude SAPHYR, les patients présentant une PPR active ont été randomisés pour recevoir 200 mg de sarilumab toutes les deux semaines avec une diminution progressive prédéfinie sur 14 semaines de prednisone (n= 60) ou un placebo toutes les deux semaines avec une diminution progressive prédéfinie sur 52 semaines de prednisone (n= 58). Un patient a été randomisé mais n'a pas été traité dans le bras sarilumab 200 mg. Le nombre de patients ayant terminé la période de traitement de l'étude était respectivement de 42 (70%) et 36 (62,1%) dans le groupe sarilumab et le groupe placebo. Les patients présentant une poussée de la maladie ou ne pouvant pas se conformer au schéma de diminution progressive de la dose de prednisone attribué pouvaient recevoir des corticoïdes en traitement de secours.

Dans la conception de l'étude, les diminutions progressives de la prednisone dans les bras de traitement étaient différentes. La dose totale cumulative de corticoïdes correspondant à la prednisone dans le bras sarilumab (médiane 777 mg) était plus faible que dans le bras placebo (médiane 2044 mg).

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52. La rémission prolongée a été définie par l'obtention d'une rémission de la maladie au plus tard à la 12ème semaine, l'absence de poussée de la maladie de la 12ème à la 52ème semaine, une réduction prolongée de la CRP (à < 10 mg/l) de la 12ème à la 52ème semaine et une bonne adhésion à la diminution progressive de la prednisone de la 12ème à la 52ème semaine. Les autres critères d'évaluation incluaient la dose totale cumulée de corticoïdes sur 52 semaines, le délai jusqu'à la première poussée de PPR et les résultats rapportés par les patients.

#### *Réponse clinique*

Une proportion plus importante de patients dans le bras sarilumab a obtenu une rémission prolongée à la semaine 52 par rapport au bras placebo (p=0,0193). A 52 semaines, une proportion plus élevée de patients dans le bras sarilumab a atteint chaque composant du critère de rémission prolongée par rapport au placebo. La dose cumulée de corticoïdes pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus faible dans le bras sarilumab que dans le bras placebo (voir Tableau 8).

**Tableau 8 :** Réponse clinique chez les adultes atteints de PPR active (étude SAPHYR)

|   |       | Placebo<br>(N = 58) | Sarilumab<br>(N = 60) | Valeur p vs<br>placebo |
|---|-------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Rémission prolongée à la semaine 52   |       |                     |                       |                        |
| Nombre de patients en rémission prolongée   | n (%) | 6 (10,3)            | 17 (28,3)             |                        |
| Différence de proportion (IC à 95 %) versus placebo   |       |                     | 18,0 (4,15 ; 31,82)   | 0,0193                 |
| Composants de la rémission prolongée à la semaine 52  |       |                     |                       |                        |
| Absence de signes et symptômes et CRP < 10 mg/l (rémission de la maladie*) au plus tard à la semaine 12 | n (%) | 22 (37,9)           | 28 (46,7)             | NC†                    |
| Absence de poussée de la maladie‡ de la semaine 12 à la semaine 52                                      | n (%) | 19 (32,8)           | 33 (55,0)             | NC                     |
| Réduction prolongée de la CRP (< 10 mg/l) de la semaine 12 à la semaine 52                              | n (%) | 26 (44,8)           | 40 (66,7)             | NC                     |
| Succès de la diminution progressive de la prednisone de la semaine 12 à la semaine 52                   | n (%) | 14 (24,1)           | 30 (50,0)             | NC                     |

\*La rémission de la maladie est définie par la résolution des signes et symptômes de la PPR et par la normalisation de la CRP (< 10 mg/l).

†NC : Non calculé

‡La poussée est définie comme la récurrence des signes et symptômes attribuables à une PPR active nécessitant une augmentation de la dose de corticoïdes, ou une élévation de la VSE attribuable à une PPR active plus une augmentation de la dose de corticoïdes.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Kevzara (sarilumab) dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les pseudopolyarthrites rhizoméliques (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kevzara (sarilumab) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite chronique idiopathique (dont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite psoriasique et l'arthrite chronique juvénile idiopathique) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Polyarthrite rhumatoïde

La pharmacocinétique du sarilumab a été étudiée chez 2 186 patients adultes atteints de PR et traités par sarilumab, dont 751 patients traités par une dose de 150 mg et 891 patients traités par une dose de 200 mg, par voie sous-cutanée, toutes les 2 semaines pendant une période allant jusqu'à 52 semaines.

#### Absorption

La biodisponibilité absolue de sarilumab après injection SC a été estimée à 80 % dans la population de l'analyse pharmacocinétique. Le  $t_{max}$  médian après une injection unique en sous-cutanée a été observé en 2 à 4 jours. Après plusieurs doses de 150 à 200 mg toutes les 2 semaines, l'état d'équilibre a été atteint en 12 à 16 semaines, avec une accumulation de 2 à 3 fois supérieure comparé à l'exposition en cas de dose unique.

En ce qui concerne le schéma posologique à 150 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée ( $\pm$  déviation standard, DS) de l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, la  $C_{min}$  et la  $C_{max}$  du sarilumab ont été de  $210 \pm 115$  mg.j/L,  $6,95 \pm 7,60$  mg/L et  $20,4 \pm 8,27$  mg/L, respectivement.

En ce qui concerne le schéma posologique à 200 mg toutes les 2 semaines, la moyenne estimée ( $\pm$  DS) de l'ASC à l'état d'équilibre, la  $C_{min}$  et la  $C_{max}$  du sarilumab ont été de  $396 \pm 194$  mg.j/L,  $16,7 \pm 13,5$  mg/L et  $35,4 \pm 13,9$  mg/L, respectivement.

Dans une étude d'utilisation, l'exposition au sarilumab après 200 mg toutes les 2 semaines a été légèrement supérieure ( $C_{max} +24-34\%$ ,  $ASC_{(0-2s)}$ )

+7-21%) avec l'utilisation d'un stylo pré-rempli qu'avec une seringue préremplie.

#### *Distribution*

Chez les patients atteints de PR, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était de 8,3 L.

#### *Biotransformation*

La voie métabolique du sarilumab n'a pas été caractérisée. En tant qu'anticorps monoclonal, le sarilumab est dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

#### *Élimination*

Le sarilumab est éliminé par les voies métaboliques parallèles linéaires et non linéaires. Aux concentrations élevées, l'élimination se fait principalement par la voie protéolytique non saturable linéaire, tandis qu'à des concentrations plus faibles, elle se fait principalement par la voie médiée par le mode de saturation non linéaire. Ces voies parallèles d'élimination entraînent une demi-vie initiale de 8 à 10 jours et à l'équilibre une demi-vie effective estimée de 21 jours.

Après la dernière dose de 150 mg et 200 mg de sarilumab d'une série mesurée à l'état d'équilibre, les temps médians pour obtenir une concentration non détectable ont été de 30 et 49 jours, respectivement.

Les anticorps monoclonaux ne sont ni éliminés par la voie rénale ni par la voie hépatique.

#### *Linéarité/non-linéarité*

Une exposition en proportion plus importante que celle attendue sur le plan pharmacocinétique a été observée chez les patients atteints de PR. À l'état d'équilibre, l'exposition pendant l'intervalle entre deux doses, mesurée par l'ASC, a été multipliée par 2 quand administré toutes les 2 semaines avec une augmentation d'un facteur de 1,33 entre la dose 150 mg et la dose 200 mg.

#### *Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP450*

La simvastatine est un médicament métabolisé par le CYP3A4 et l'OATP1B1. Chez 17 patients atteints de PR, une semaine après une administration unique par voie sous-cutanée de 200 mg de sarilumab, l'exposition de la simvastatine et de la simvastatine acide était réduite de 45 % et 36 % respectivement (voir rubrique 4.5).

#### Pseudopolyarthrite rhizomélique

Les caractéristiques pharmacocinétiques du sarilumab par voie sous-cutanée chez les patients atteints de PPR ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des observations dispersées de la  $C_{min}$  recueillies chez 58 patients atteints de PPR traités par administration sous-cutanée répétée de 200 mg de sarilumab toutes les deux semaines. Pour ce schéma posologique, l'ASC, la  $C_{min}$  et la  $C_{max}$  moyennes estimées ( $\pm$  ET) à l'état d'équilibre du sarilumab étaient de  $551 \pm 321$  mg par jour/l,  $27,0 \pm 21,5$  mg/l et  $46,5 \pm 23,0$  mg/l, respectivement. Les analyses des données pharmacocinétiques suggèrent que le délai médian d'équilibre chez les patients atteints de PPR était d'environ 24 semaines. Il y a eu une accumulation de sarilumab après administration sous-cutanée, avec un rapport d'accumulation de 5 à 6 fois les concentrations résiduelles moyennes.

#### *Populations spéciales*

##### *Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel*

Des analyses pharmacocinétiques de population chez des patients adultes atteints de PR (patients âgés de 18 à 88 ans dont 14 % de plus de 65 ans) ont montré que l'âge, le sexe et la race n'avaient pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique du sarilumab.

Il a été montré que le poids corporel a une incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab chez les patients adultes. Les posologies de 150 et 200 mg ont montré une efficacité chez les patients ayant un poids élevé ( $> 100$  kg), avec toutefois un bénéfice thérapeutique plus important avec la posologie de 200 mg.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet d'une atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du sarilumab. Une atteinte de la fonction rénale légère à modérée n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique du sarilumab. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale sévère n'ont pas été étudiés.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude formelle n'a été conduite sur l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du sarilumab (voir rubrique 4.2).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, des études d'évaluation du risque carcinogène et de toxicité de la reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude à long terme n'a été conduite sur l'animal pour établir le potentiel carcinogène du sarilumab. Les éléments de preuve relatifs à l'inhibition des IL-6Ra suggèrent principalement des effets anti-tumoraux médiés par des mécanismes multiples impliquant essentiellement une inhibition du STAT-3. Des études *in vitro* et *in vivo* sur le sarilumab avec des lignées de cellules tumorales humaines ont montré une inhibition de l'activation du STAT-3 et une inhibition de la croissance tumorale dans des modèles animaux de greffe de tumeur humaine.

Des études de fertilité conduites sur des souris mâles et femelles avec un anticorps de substitution murin contre l'IL-6Ra de la souris n'ont montré aucune altération de la fertilité.

Dans une étude de toxicité avancée sur le développement pré- et postnatal, des guenons *Cynomolgus* gravides ont reçu une dose de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de la gestation à la naissance naturelle (environ 21 semaines). L'exposition maternelle, qui s'élevait jusqu'à environ 83 fois l'exposition humaine, révélée par l'ASC après des injections sous-cutanées à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines, n'a eu aucun effet sur la mère, l'embryon ou le fœtus. Le sarilumab n'a eu aucun effet sur le maintien de la grossesse ni sur les nouveau-nés, tels qu'évalués jusqu'à 1 mois après la naissance sur le plan du poids corporel, des paramètres de développement fonctionnel ou morphologique y compris des mesures du squelette, de l'immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique et des observations microscopiques. Le sarilumab a été détecté dans le sérum chez les nouveau-nés jusqu'à 1 mois. L'excrétion du sarilumab dans le lait des guenons *Cynomolgus* n'a pas été étudiée.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Histidine  
Arginine  
Polysorbate 20 (E432)  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie,  
Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli,  
Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie, et  
Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

3 ans

Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être administré sous 14 jours et doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le stylo prérempli et la seringue préremplie contiennent 1,14 ml de solution dans une seringue préremplie (verre de type 1) munie d'une aiguille fixe en acier inoxydable et d'un bouchon de piston en élastomère.

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie:

La seringue préremplie à usage unique est munie d'un protège-aiguille en élastomère styrène-butadiène, d'une tige de piston blanche en polystyrène et d'une collerette orange clair en polypropylène.

Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie:

La seringue préremplie à usage unique est munie d'un protège-aiguille en élastomère styrène-butadiène, d'une tige de piston blanche en polystyrène et d'une collerette orange foncé en polypropylène.

Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli:

Les composants de la seringue sont pré-assemblés en un stylo prérempli à usage unique muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange clair.

Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli :

Les composants de la seringue sont pré-assemblés en un stylo prérempli à usage unique muni d'un couvre-aiguille jaune et d'un capuchon orange foncé.

Présentations :

- 1 seringue préremplie
- 2 seringues préremplies
- Boite multiple de 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)
- 1 stylo prérempli
- 2 stylos préremplis
- Boite multiple de 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspecter la solution avant utilisation. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, décolorée ou contient des particules, ou si toute partie du dispositif d'injection semble endommagé.

Après avoir sorti la seringue préremplie/le stylo prérempli du réfrigérateur, attendre qu'elle/il atteigne la température ambiante (< 25 °C) après 30 minutes pour la seringue préremplie ou 60 minutes pour le stylo prérempli, selon le cas, avant d'injecter Kevzara.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Après utilisation, la seringue préremplie/le stylo prérempli doit être placé dans un récipient résistant aux perforations et éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
France

## 8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 juin 2017  
Date du dernier renouvellement : 25 Avril 2022

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments  
<https://www.ema.europa.eu>