SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

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

Kevzara 150 mg oplossing voor injectie

298-346 mmol/kg

Kevzara 200 mg oplossing voor injectie

306-371 mmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

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

Polymyalgia rheumatica

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

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

Dosisaanpassing

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vergeten dosis

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

Speciale populaties

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

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

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

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

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

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

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Ernstige infecties

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

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

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

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

Ernstige en soms fatale infecties als gevolg van bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn

gemeld bij patiënten die immunosuppressiva kregen. De meest frequent waargenomen ernstige infecties bij behandeling van RA-patiënten met sarilumab waren pneumonie en cellulitis (zie rubriek 4.8). Opportunistische infecties die bij behandeling van RA met sarilumab werden gemeld, waren onder meer tuberculose, candidiasis en pneumocystose. Bij sommige patiënten met RA met gelijktijdige tuberculose werden eerder gedissemineerde dan gelokaliseerde infecties waargenomen. De meeste van deze patiënten gebruikten gelijktijdig immunosuppressiva zoals MTX of corticosteroïden, wat het risico op infectie kan verhogen.

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

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

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

Laboratoriumwaarden

Aantal neutrofielen
Behandeling met sarilumab werd geassocieerd met een toename in de incidentie van een verlaagd absoluut aantal neutrofielen (ANC) (zie rubriek 4.8). Een verlaging van ANC werd niet geassocieerd met een toename in de incidentie van infecties, inclusief ernstige infecties.
- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag aantal neutrofielen, d.w.z. een ANC van minder dan 2 x 10^9/l. Bij patiënten die een ANC ontwikkelen van minder dan 0,5 x 10^9/l, wordt aanbevolen om de behandeling met sarilumab stop te zetten (zie rubriek 4.2).
- Het aantal neutrofielen moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op ANC-resultaten, zie rubriek 4.2.
- Uitgaande van de farmacodynamiek van de veranderingen in ANC dienen de resultaten die zijn verkregen aan het eind van het doseringsinterval te worden gebruikt als u een dosisaanpassing overweegt (zie rubriek 5.1).

Aantal bloedplaatjes
Behandeling met sarilumab werd in klinische onderzoeken geassocieerd met een afname van het aantal bloedplaatjes. De afname in bloedplaatjes werd niet geassocieerd met bloedingen (zie rubriek 4.8).
- Een behandeling starten met sarilumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes van minder dan 150 x 10^3/µl. Bij patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes daalt naar minder dan 50 x 10^3/ µl, moet de behandeling met sarilumab stopgezet worden.
- Het aantal bloedplaatjes moet 4 tot 8 weken na de start van de behandeling en daarna volgens klinische beoordeling worden gecontroleerd. Voor aanbevolen dosisaanpassingen gebaseerd op het aantal bloedplaatjes, zie rubriek 4.2.

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

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

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

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

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

Maligniteiten

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

Overgevoeligheidsreacties

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

Leverfunctiestoornis

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

Vaccinaties

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

Cardiovasculair risico

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

Polysorbaat 20 (E432)

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met RA en PMR

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 3: Incidentie van afwijkende leverenzymwaarden in gecontroleerde klinische onderzoeken

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

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

Bij de onderzoekspopulatie voor de langetermijnveiligheid van sarilumab + DMARD's en de populatie met sarilumab als monotherapie kwamen de

waargenomen lipidenwaarden overeen met die van de placebogecontroleerde populatie.

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

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

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

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

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

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

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

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

Afwijkende laboratoriumwaarden

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid

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

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

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

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

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

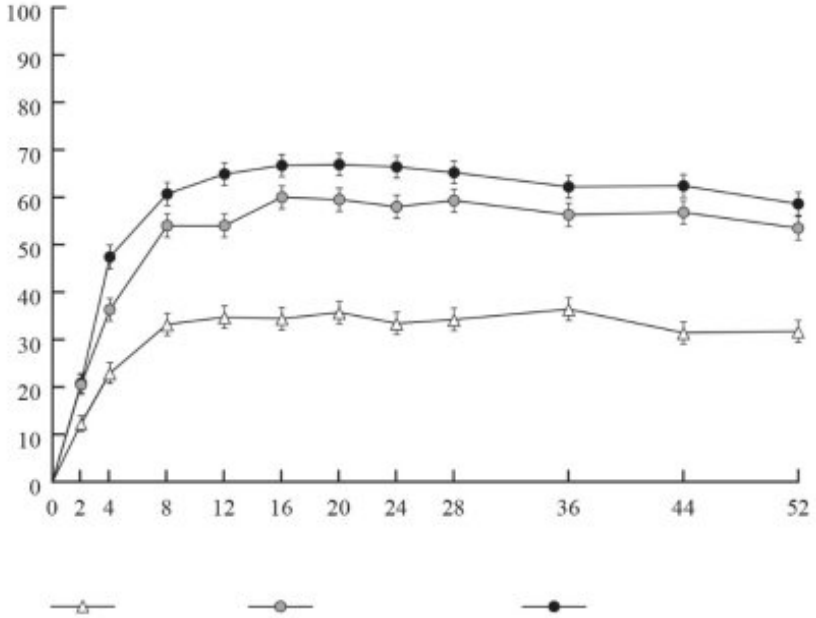
Tabel 4: Klinische respons in week 12, 24 en 52 in de placebogecontroleerde onderzoeken MOBILITY en TARGET

	Percentage patiënten					
	MOBILITY onvoldoende MTX-responders			TARGET onvoldoende TNF-remmerresponders		
	Placebo + MTX n = 398	Sarilumab 150 mg + MTX n = 400	Sarilumab 200 mg + MTX n = 399	Placebo + cDMARD's* n = 181	Sarilumab 150 mg + cDMARD's* n = 181	Sarilumab 200 mg + cDMARD's* n = 184
Week 12						
DAS28-CRP remissie (< 2,6)	4,8%	18,0%†††	23,1%†††	3,9%	17,1%†††	17,9%†††
ACR20	34,7%	54,0%†††	64,9%†††	37,6%	54,1%†	62,5%†††
ACR50	12,3%	26,5%†††	36,3%†††	13,3%	30,4%†††	33,2%†††
ACR70	4,0%	11,0%††	17,5%†††	2,2%	13,8%†††	14,7%†††
Week 24						
DAS28-CRP remissie (< 2,6)	10,1%	27,8%†††	34,1%†††	7,2%	24,9%†††	28,8%†††
ACR20‡	33,4%	58,0%†††	66,4%†††	33,7%	55,8%†††	60,9%†††
ACR50	16,6%	37,0%†††	45,6%†††	18,2%	37,0%†††	40,8%†††
ACR70	7,3%	19,8%†††	24,8%†††	7,2%	19,9%††	16,3%†
Week 52						
DAS28-CRP remissie (< 2,6)	8,5%	31,0%†††	34,1%†††	N.V.T.§	N.V.T.§	N.V.T.§
ACR20	31,7%	53,5%†††	58,6%†††			
ACR50	18,1%	40,0%†††	42,9%†††			
ACR70	9,0%	24,8%	26,8%			
Grote klinische respons¶	3,0%	12,8%†††	14,8%†††			

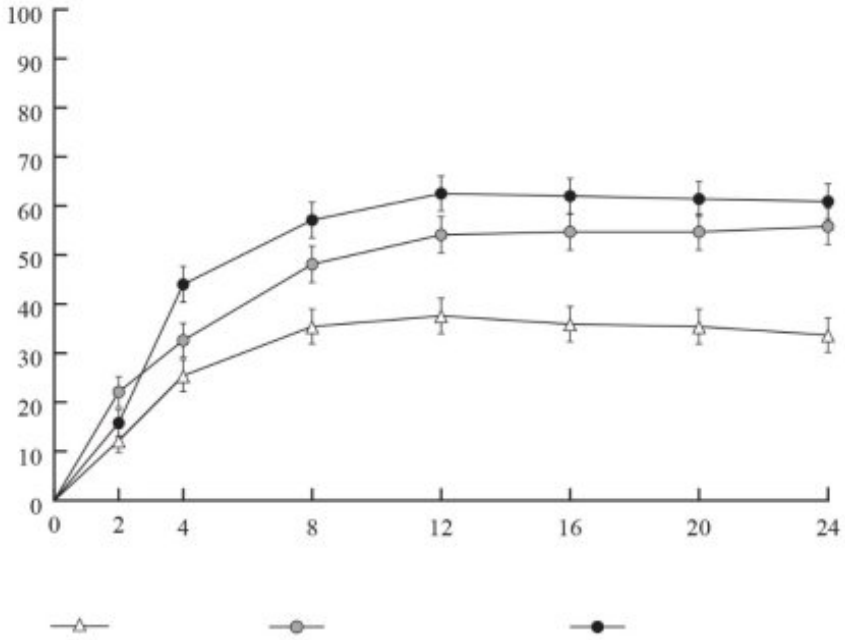
* cDMARD's in TARGET waren inclusief MTX, sulfasalazine, leflunomide en hydroxychloroquine
† p-waarde < 0,01 voor verschil t.o.v. placebo
†† p-waarde < 0,001 voor verschil t.o.v. placebo
††† p-waarde < 0,0001 voor verschil t.o.v. placebo
‡ Primair eindpunt
§ N.V.T.= niet van toepassing omdat TARGET een onderzoek van 24 weken was
¶Grote klinische respons = ACR70 gedurende minstens 24 opeenvolgende weken gedurende de periode van 52 weken

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





Afbeelding 2: Percentage ACR20-respons per bezoek voor TARGET



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

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

	MOBILITY			TARGET		
Component (bereik)	**Placebo + MTX (n = 398)**	**Sarilumab 150 mg q2w* + MTX (n = 400)**	**Sarilumab 200 mg q2w* + MTX (n = 399)**	**Placebo + cDMARD's (n = 181)**	**Sarilumab 150 mg q2w* + cDMARD's (n = 181)**	**Sarilumab 200 mg q2w* + cDMARD's (n = 184)**
Gevoelige gewrichten (0-68)	-14,38	-19,25†††	-19,00†††	-17,18	-17,30†	-20,58†††
Gezwollen gewrichten (0-66)	-8,70	-11,84†††	-12,43†††	-12,12	-13,04††	-14,03†††
Pijn VAS† (0-100 mm)	-19,43	-30,75†††	-34,35†††	-27,65	-36,28††	-39,60†††
Globale VAS arts ‡ (0-100 mm)	-32,04	-40,69†††	-42,65†††	-39,44	-45,09†††	-48,08†††
Globale VAS patiënt‡ (0-100 mm)	-19,55	-30,41†††	-35,07†††	-28,06	-33,88††	-37,36†††
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62†††	-0,64†††	-0,52	-0,60†	-0,69††
CRP	-0,14	-13,63†††	-18,04†††	-5,21	-13,11†††	-29,06†††

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten voor MONARCH

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

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

Polymyalgia rheumatica (PMR)
De werkzaamheid en veiligheid van sarilumab werden beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie (SAPHYR) bij patiënten van 50 jaar en ouder met PMR, gediagnosticeerd volgens de classificatiecriteria van het American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism (ACR/EULAR). Patiënten hadden ten minste één episode van onmiskenbare PMR-opflakkering bij het afbouwen van corticosteroïden.

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

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

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

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

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

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

*Ziekteremissie wordt gedefinieerd als het verdwijnen van tekenen en symptomen van PMR en normalisatie van CRP (<10 mg/l).
†NC: niet berekend
‡Opflakkering wordt gedefinieerd als recidief van tekenen en symptomen die toe te schrijven zijn aan actieve PMR waarvoor een verhoging van de dosis corticosteroïden nodig is, of verhoging van ESR die toe te schrijven is aan actieve PMR plus een verhoging van de dosis corticosteroïden.

Pediatrische patiënten

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polymyalgia rheumatica

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

Speciale populaties

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

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Arginine
Polysorbaat 20 (E432)
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

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

3 jaar

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

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

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

Verpakkingsgrootten:

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2026

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