

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kevzara 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kevzara 150 mg Injektionslösung im Fertigpen
Kevzara 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Kevzara 200 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

150 mg Injektionslösung

Jede Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 150 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (131,6 mg/ml).

Jeder Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 150 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (131,6 mg/ml).

200 mg Injektionslösung

Jede Fertigspritze zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Jeder Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Sarilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml).

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der selektiv an Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6-Rezeptoren) bindet und mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare, farblose bis blassgelbe sterile Lösung mit einem pH-Wert von etwa 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kevzara ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Alle Patienten, die mit Kevzara behandelt werden, sollten den Patientenpass erhalten.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Kevzara beträgt 200 mg einmal alle 2 Wochen als subkutane Injektion.

Zur Kontrolle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie sowie von erhöhten Leberenzymwerten wird eine Dosisreduktion von 200 mg einmal alle 2 Wochen auf 150 mg einmal alle 2 Wochen empfohlen.

Dosisanpassungen

Bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Kevzara so lange auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle gebracht wurde.

Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer absoluten Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) von weniger als $2 \times 10^9/l$, wird die Einleitung der Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl von weniger als $150 \times 10^3/\mu l$ wird die Einleitung der Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen.

Empfohlene Dosisanpassungen im Falle einer Neutropenie, einer Thrombozytopenie oder von erhöhten Leberenzymwerten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8):

Niedrige absolute Neutrophilenzahl (siehe Abschnitt 5.1)	
Laborwert (Zellen x $10^9/l$)	Empfehlung
ANC über 1	Die derzeitige Dosis Kevzara sollte beibehalten werden.
ANC 0,5–1	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert $> 1 \times 10^9/l$ vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ANC unter 0,5	Die Behandlung mit Kevzara muss beendet werden.

Niedrige Thrombozytenzahl	
Laborwert (Zellen x $10^3/\mu l$)	Empfehlung
50 bis 100	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl auf $> 100 \times 10^3/\mu l$ ansteigt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
Unter 50	Bei Bestätigung durch wiederholte Untersuchung muss die Behandlung mit Kevzara beendet werden.

Auffällige Leberenzymwerte	
Laborwert	Empfehlung
ALT > 1 bis 3 x obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Eine Anpassung der Dosis begleitender DMARDs ist nach klinischem Ermessen in Betracht zu ziehen.
ALT > 3 bis ≤ 5 x ULN	Die Behandlung mit Kevzara sollte ausgesetzt werden, bis ein Wert < 3 x ULN vorliegt. Danach kann die Behandlung mit Kevzara 150 mg alle 2 Wochen wiederaufgenommen und nach klinischem Ermessen auf 200 mg alle 2 Wochen erhöht werden.
ALT > 5 x ULN	Die Behandlung mit Kevzara muss beendet werden.

Vergessene Dosis

Wenn eine Dosis Kevzara vergessen wurde und seitdem maximal 3 Tage vergangen sind, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich zu verabreichen. Die nächstfolgende Dosis ist zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Wenn seit Vergessen der Dosis mindestens 4 Tage vergangen sind, ist die folgende Dosis zum nächsten geplanten Termin zu verabreichen. Von einer Verdoppelung der Dosis ist abzusehen.

Besondere Patientengruppen*Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurde Kevzara nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kevzara wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, einschließlich Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV), nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kevzara bei Kindern bis zu 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der gesamte Inhalt (1,14 ml) der Fertigspritze/des Fertigpens ist subkutan zu injizieren. Die Injektionsstellen (Bauch, Oberschenkel und Oberarm) sollten bei jeder Injektion abwechselnd genutzt werden. Kevzara darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit Blutergüssen verabreicht werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Kevzara durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson gespritzt werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung ordnungsgemäß darin einzuweisen, wie Kevzara vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Weitere Hinweise zur Anwendung dieses Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit von Kevzara

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Infektionen

Die Patienten sind während der Behandlung mit Kevzara engmaschig auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Da bei älteren Personen Infektionen im Allgemeinen häufiger auftreten, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Patienten mit einer aktiven Infektion, einschließlich lokaler Infektionen, dürfen Kevzara nicht erhalten. Vor Einleitung der Behandlung mit Kevzara sind die Risiken und Nutzen der Behandlung abzuwägen, bei Patienten:

- mit einer chronischen oder rezidivierenden Infektion
- mit schwerwiegenden oder opportunistischen Infektionen in der Anamnese
- mit einer HIV-Infektion
- mit Grunderkrankungen, die eine Anfälligkeit gegenüber Infektionen bedingen können
- die mit dem Erreger der Tuberkulose in Kontakt gekommen sind, oder
- die in Gebieten, in denen Tuberkuloseerkrankungen oder Mykosen endemisch sind, gelebt oder diese bereist haben

Wenn bei einem Patienten eine schwere Infektion oder eine opportunistische Infektion auftritt, ist die Behandlung mit Kevzara auszusetzen.

Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung mit Kevzara eine Infektion auftritt, ist umgehend eine umfassende für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchzuführen, eine angemessene antimikrobielle Therapie einzuleiten und der Patient engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, die zur Behandlung einer RA Immunsuppressiva, einschließlich Kevzara, erhalten haben, wurden schwere und manchmal tödlich verlaufende Infektionen durch Bakterien, Mykobakterien, invasive Pilze, Viren oder andere opportunistische Erreger berichtet. Zu den schweren Infektionen, die unter Kevzara am häufigsten beobachtet wurden, zählen Pneumonie und Zellulitis (siehe Abschnitt 4.8). Opportunistische Infektionen, die unter Kevzara berichtet wurden, waren Tuberkulose, Candidiasis und Pneumocystis-Pneumonie. In Einzelfällen sind generalisierte anstelle von lokalisierten Erkrankungen berichtet worden. Die betroffenen Patienten nahmen häufig begleitend Immunsuppressiva wie beispielsweise MTX oder Kortikosteroide ein, die zusätzlich zu einer bestehenden RA eine Anfälligkeit gegenüber Infektionen begünstigen können.

Tuberkulose

Vor Einleitung einer Behandlung mit Kevzara sind die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für Tuberkulose zu bewerten und auf Vorliegen einer latenten Infektion zu untersuchen. Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose sind mit einer antimykobakteriellen Standardtherapie zu behandeln, bevor die Therapie mit Kevzara eingeleitet wird. Bei Patienten mit einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Anamnese, bei denen sich ein zufriedenstellender Behandlungsverlauf nicht bestätigen lässt, sowie bei Patienten mit einem negativen Test auf latente Tuberkulose, bei denen jedoch Risikofaktoren für eine Tuberkulose-Infektion vorliegen, ist vor Therapiebeginn mit Kevzara eine Tuberkulose-Therapie zu erwägen. Wenn eine Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen wird, kann die Hinzuziehung eines Arztes mit Fachwissen auf dem Therapiegebiet der Tuberkulose sinnvoll sein.

Patienten, einschließlich jener, die vor Einleitung der Behandlung negativ auf eine latente Tuberkulose-Infektion getestet wurden, sollten eng auf auftretende Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose überwacht werden.

Reaktivierung von Viruserkrankungen

Reaktivierungen von Viruserkrankungen wurden unter Behandlungen mit biologischen Immunsuppressiva berichtet. In klinischen Studien zu Kevzara wurden Fälle von Herpes zoster beobachtet. In den klinischen Studien wurden zwar keine Fälle einer Reaktivierung von Hepatitis B berichtet, jedoch waren Patienten mit dem Risiko einer Reaktivierung von der Teilnahme ausgeschlossen.

Laborparameter

Neutrophilenzahl

Die Behandlung mit Kevzara ging mit einer erhöhten Häufigkeit einer verringerten ANC einher. Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

- Bei Patienten mit einer geringen Neutrophilenzahl, d. h. mit einer ANC unter $2 \times 10^9/l$, wird eine Einleitung der Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die ANC auf unter $0,5 \times 10^9/l$ fällt, muss die Behandlung mit Kevzara beendet werden.
- Die Neutrophilenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der ANC-Ergebnisse, siehe Abschnitt 4.2.
- Wenn auf Basis der Pharmakodynamik der ANC-Veränderungen eine Anpassung der Dosis in Erwägung gezogen wird, sind die Ergebnisse vom Ende des Dosierungsintervalls anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Thrombozytenzahl

In klinischen Studien war die Behandlung mit Kevzara mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl verbunden. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ging nicht mit Blutungsereignissen einher (siehe Abschnitt 4.8).

- Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^3/\mu l$ wird eine Einleitung der Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen die Thrombozytenzahl auf unter $50 \times 10^3/\mu l$ fällt, muss die Behandlung mit Kevzara beendet werden.
- Die Thrombozytenzahl sollte 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend nach klinischem Ermessen überwacht werden. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis der Thrombozytenzahl, siehe Abschnitt 4.2.

Leberenzyme

Die Behandlung mit Kevzara ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Transaminasenwerte einher. In klinischen Studien waren diese Erhöhungen nur vorübergehend und führten zu keinen klinisch nachweisbaren Leberschädigungen (siehe Abschnitt 4.8). Die Erhöhungen wurden häufiger und in stärkerem Ausmaß beobachtet, wenn potenziell lebertoxische Arzneimittel (z. B. MTX) in Kombination mit Kevzara angewendet wurden.

Bei Patienten mit erhöhten Werten von Transaminasen, ALT oder AST über $1,5 \times ULN$, wird die Einleitung der Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen. Bei Patienten mit einer ALT-Erhöhung auf über $5 \times ULN$ muss die Behandlung mit Kevzara abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die ALT- und AST-Werte sollten 4 bis 8 Wochen nach Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate überwacht werden. Weitere Leberfunktionstests wie beispielsweise auf Bilirubin sind in Erwägung zu ziehen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Für Empfehlungen hinsichtlich der Dosisanpassung auf Basis erhöhter Transaminasenwerte, siehe Abschnitt 4.2.

Abnormale Lipidwerte

Bei Patienten mit einer chronischen Entzündung können die Lipidwerte erniedrigt sein. Die Behandlung mit Kevzara war mit erhöhten Lipidparametern wie beispielsweise LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und/oder Triglyzeriden verbunden (siehe Abschnitt 4.8).

Die Lipidparameter sollten etwa 4 bis 8 Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Kevzara und anschließend in Abständen von etwa 6 Monaten überwacht werden.

Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien für die Therapie der Hyperlipidämie behandelt werden.

Gastrointestinale Perforation

In klinischen Studien wurden Ereignisse einer gastrointestinalen Perforation berichtet, vornehmlich als Komplikationen einer Divertikulitis. Bei Patienten mit intestinaler Ulzeration oder Divertikulitis in der Anamnese ist bei der Anwendung von Kevzara Vorsicht geboten. Patienten, die mit erstmalig auftretenden abdominalen Symptomen vorstellig werden, wie z. B. anhaltender Schmerz mit Fieber, sind umgehend zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.8).

Maligne Erkrankungen

Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Es ist nicht geklärt, inwieweit die Behandlung mit Kevzara die Entstehung von malignen Erkrankungen beeinflusst, jedoch wurden in klinischen Studien maligne Erkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit Kevzara berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen waren Ausschlag an der Injektionsstelle, Ausschlag und Urtikaria. Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn sie Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion bemerken. Wenn Anaphylaxie oder andere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung von Kevzara sofort beendet werden. Kevzara darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sarilumab angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit einer aktiven Erkrankung der Leber oder einer Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Behandlung mit Kevzara nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Impfungen

Während der Behandlung mit Kevzara ist die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen sowie attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden, da die klinische Sicherheit noch nicht nachgewiesen wurde. Zur sekundären Übertragung von Infektionen durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten, auf Personen, die Kevzara erhalten, liegen keine Daten vor. Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Kevzara den Impfstatus aller Patienten entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Der zeitliche Abstand zwischen Impfungen mit einem Lebendimpfstoff und der Einleitung der Therapie mit Kevzara ist gemäß den geltenden Impfleitlinien zu Immunsuppressiva festzulegen (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläres Risiko

Bei RA-Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Risikofaktoren (wie z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie) sind entsprechend der üblichen Therapiestandards zu behandeln.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und durch Studienvergleiche, hatte die begleitende Gabe von MTX keinen Einfluss auf die Exposition von Sarilumab. Es wird davon ausgegangen, dass die MTX-Exposition durch die gleichzeitige Gabe von Sarilumab nicht beeinflusst wird. Dazu wurden jedoch keine klinischen Daten erhoben. Kevzara wurde nicht in Kombination mit Januskinase-(JAK-)Inhibitoren oder biologischen DMARDs wie beispielsweise Tumornekrosefaktor-(TNF-)Antagonisten untersucht.

Verschiedene *In-vitro*- und einige *In-vivo*-Studien beim Menschen haben gezeigt, dass Zytokine und Zytokinmodulatoren die Expression und Aktivität spezifischer Cytochrom-P450-(CYP-)Enzyme (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4) beeinflussen können und somit potenziell die Pharmakokinetik begleitend verabreichter Arzneimittel, die Substrate dieser Enzyme sind, verändern können. Erhöhte Interleukin-6-(IL-6-)Werte können ein Herunterregeln der CYP-Aktivität bewirken, wie beispielsweise bei RA-Patienten, und auf diese Weise Wirkstoffspiegel im Vergleich zu Patienten ohne RA ansteigen lassen. Die Blockade des IL-6-Signalwegs durch IL-6R α -Antagonisten wie beispielsweise Sarilumab könnte die hemmende Wirkung von IL-6 aufheben sowie die CYP-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu veränderten Arzneimittelspiegeln führen.

Bei CYP-Substraten mit geringer therapeutischer Breite und individueller Dosisanpassung kann die durch Sarilumab hervorgerufene Modulation der Wirkung von IL-6 auf die CYP-Enzyme klinisch relevant sein. Wird die Behandlung mit Kevzara bei Patienten eingeleitet oder abgesetzt, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die ein CYP-Substrat sind, ist die Wirkung (z. B. bei Warfarin) oder die Wirkstoffkonzentration (z. B. bei Theophyllin) therapeutisch zu überwachen und die individuelle Arzneimitteldosierung nach Bedarf anzupassen.

Bei Patienten, die die Kevzara-Therapie während einer laufenden Behandlung mit CYP3A4-Substraten (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine) beginnen, ist Vorsicht geboten. Kevzara kann den inhibitorischen Effekt von IL-6 aufheben sowie die CYP3A4-Aktivität wiederherstellen und dadurch zu einer Abnahme der Exposition und Aktivität von CYP3A4-Substraten führen (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen zwischen Sarilumab und Substraten anderer CYP-Enzyme (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) wurden nicht untersucht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 3 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sarilumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Kevzara darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Sarilumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sarilumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch resorbiert wird. In tierexperimentellen Studien wurden keine Untersuchungen zum Übergang von Sarilumab in die Muttermilch durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Da IgG1 beim Menschen in die Muttermilch übergeht, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Sarilumab zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sarilumab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität von männlichen und weiblichen Tieren nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kevzara hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in klinischen Studien mit Kevzara beobachteten Nebenwirkungen, waren Neutropenie, erhöhte Alanin-Aminotranferase-(ALT-)Werte, Erythem an der Injektionsstelle, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Kevzara in Kombination mit DMARDs wurde basierend auf Daten aus sieben klinischen Studien mit 2.887 Patienten (Population zur Langzeitbeurteilung der Sicherheit) bewertet, darunter zwei Placebo-kontrollierte Studien. 2.170 dieser Patienten erhielten Kevzara mindestens 24 Wochen lang, 1.546 mindestens 48 Wochen lang, 1.020 mindestens 96 Wochen lang und 624 mindestens 144 Wochen lang.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektion der oberen Atemwege
		Harnwegsinfektion
		Nasopharyngitis
		Oraler Herpes
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Häufig	Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercholesterinämie
		Hypertriglyzeridämie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Transaminasen erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Erythem an der Injektionsstelle
		Injektionsstelle juckend

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Infektionen*

Die Infektionshäufigkeit in den Placebo-kontrollierten Studien lag bei 84,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Kevzara 200 mg + DMARDs behandelte Gruppe, bei 81,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Kevzara 150 mg + DMARDs behandelte Gruppe sowie bei 75,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahre für die mit Placebo + DMARDs behandelte Gruppe. Die am häufigsten berichteten Infektionen (5 % bis 7 % der Patienten) waren Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen und Nasopharyngitis. Schwere Infektionen traten mit einer Häufigkeit von 4,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Kevzara 200 mg + DMARDs behandelten Gruppe, 3,0 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Kevzara 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe sowie 3,1 Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe auf.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, traten Infektionen mit einer Häufigkeit von 57,3 Ereignissen pro 100 Patientenjahre auf bzw. schwere Infektionen mit einer Häufigkeit von 3,4 Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

Zu den am häufigsten beobachteten schweren Infektionen zählen Pneumonie und Zellulitis. Zudem wurden Fälle von opportunistischen Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gesamtrate von Infektionen und schweren Infektionen in der mit Kevzara als Monotherapie behandelten Gruppe entsprach der jeweiligen Häufigkeit in der mit Kevzara + DMARDs behandelten Gruppe.

Gastrointestinale Perforation

In den Placebo-kontrollierten Studien trat bei einem Patienten eine gastrointestinale Perforation (GI-Perforation) auf (0,11 Ereignisse pro 100 Patientenjahre). In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, betrug die Häufigkeit von GI-Perforationen 0,14 Ereignisse pro 100 Patientenjahre.

Bei den Berichten über eine gastrointestinale Perforation handelte es sich vorwiegend um Komplikationen einer Divertikulitis, einschließlich Perforationen des unteren Gastrointestinaltrakts und Abszessen. Die meisten Patienten, bei denen gastrointestinale Perforationen auftraten, nahmen begleitend nichtsteroidale Antirheumatika (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAIDs), Kortikosteroide oder Methotrexat ein. Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Begleitmedikation im Vergleich zu Kevzara zur Entstehung der gastrointestinalen Perforationen beigetragen haben (siehe Abschnitt 4.4).

In der mit Kevzara als Monotherapie behandelten Population wurden keine GI-Perforationen berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In den Placebo-kontrollierten Studien war der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen abgebrochen haben, in den mit Kevzara behandelten Gruppen höher (0,9 % in der 200-mg-Gruppe, 0,5 % in der 150-mg-Gruppe) als unter Placebo (0,2 %). In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Kevzara als Monotherapie behandelt wurde, wurde eine ähnliche durch Überempfindlichkeit bedingte Abbruchrate verzeichnet wie für die Placebo-kontrollierten Studien. In den Placebo-kontrollierten Studien berichteten 0,2 % der Patienten, die einmal alle 2 Wochen (Q2W) mit 200 mg Kevzara + DMARDs behandelt wurden, Überempfindlichkeitsreaktionen als schweres unerwünschtes Ereignis, während in der mit 150 mg Kevzara + DMARDs Q2W behandelten Gruppe keine entsprechenden Berichte erfolgten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle bei 9,5 % der Patienten mit 200 mg Kevzara, bei 8 % der Patienten mit 150 mg Kevzara und bei 1,4 % der Patienten mit Placebo berichtet. Diese Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythemen und Juckreiz) waren bei der Mehrheit der Patienten leicht ausgeprägt. Zwei mit Kevzara behandelte Patienten (0,2 %) setzten die Behandlung aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle ab.

Auffällige Laborwerte

Damit die Häufigkeiten von auffälligen Laborwerten unter Placebo und unter Verum direkt miteinander verglichen werden konnten, wurden Daten aus den Wochen 0 bis 12 verwendet, da die Patienten danach die Möglichkeit hatten, von Placebo zu Kevzara zu wechseln.

Neutrophilenzahl

Eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf unter $1 \times 10^9/l$ trat bei 6,4 % der Patienten in der mit Kevzara 200 mg + DMARDs behandelten Gruppe bzw. bei 3,6 % der Patienten mit Kevzara 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe auf, in der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe trat kein Fall auf. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl auf unter $0,5 \times 10^9/l$ trat in der Kevzara 200 mg + DMARDs Gruppe bei 0,8 % und in der Kevzara 150 mg + DMARDs behandelten Gruppe bei 0,6 % der Patienten auf. Bei Patienten, bei denen die absolute Neutrophilenzahl (ANC) abnahm, führte eine Anpassung des Therapieschemas, beispielsweise in Form einer Unterbrechung der Kevzara-Therapie oder einer Reduktion der Dosis, zu einer Zunahme oder Normalisierung der ANC (siehe Abschnitt 4.2). Die Abnahme der ANC war nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Kevzara als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobachtungen zur Neutrophilenzahl denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenzahl

Eine Abnahme der Thrombozytenzahl auf unter $100 \times 10^3/\mu l$ trat in der 200 mg Kevzara + DMARDs Gruppe bei 1,2 % und in der 150 mg Kevzara + DMARDs Gruppe bei 0,6 % der Patienten auf, verglichen mit keinem Fall bei der mit Placebo + DMARDs behandelten Gruppe.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Kevzara als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobachtungen zur Thrombozytenzahl denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien.

Die Abnahmen der Thrombozytenzahl waren nicht mit Blutungsereignissen verbunden.

Leberenzyme

Auffällige Leberenzymwerte sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten führte eine Anpassung des Therapieschemas, beispielsweise in Form einer Unterbrechung der Kevzara-Therapie oder einer Dosisreduktion, zu einer Senkung oder Normalisierung der Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 4.2). Diese erhöhten Werte waren weder mit einem klinisch relevanten Anstieg des direkten Bilirubins noch mit einem klinischen Nachweis einer Hepatitis oder Leberinsuffizienz verbunden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Häufigkeit von auffälligen Leberenzymwerten in kontrollierten klinischen Studien

	Placebo + DMARD n = 661	Kevzara 150 mg + DMARD n = 660	Kevzara 200 mg + DMARD n = 661	Kevzara- Monotherapie, beliebige Dosis n = 467
AST				
> 3 x ULN– 5 x ULN	0 %	1,2 %	1,1 %	1,1 %
> 5 x ULN	0 %	0,6 %	0,2 %	0 %
ALT				
> 3 x ULN– 5 x ULN	0,6 %	3,2 %	2,4 %	1,9 %
> 5 x ULN	0 %	1,1 %	0,8 %	0,2 %

Lipide

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden die Lipidparameter (LDL, HDL sowie Triglyzeride) zum ersten Mal vier Wochen nach Einleitung der Behandlung mit Kevzara + DMARDs beurteilt. In Woche vier stieg der mittlere LDL-Wert um 14 mg/dl, der mittlere Triglyzeridwert um 23 mg/dl und der mittlere HDL-Wert um 3 mg/dl. Nach Woche vier wurden keine weiteren Anstiege beobachtet. Zwischen den jeweiligen Dosisstärken gab es keine signifikanten Unterschiede.

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Kevzara als Monotherapie behandelt wurde, entsprachen die Beobachtungen zu den Lipidparametern denjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Kevzara potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden bei 4,0 % der Patienten mit Kevzara 200 mg + DMARDs, bei 5,6 % der Patienten mit Kevzara 150 mg + DMARDs und bei 2,0 % der Patienten mit Placebo + DMARDs positive Reaktionen im Test auf Anti-Drug-Antikörper (*Anti-Drug Antibodies*, ADAs) festgestellt. Im Test auf neutralisierende Antikörper (*Neutralizing Antibodies*, NABs) wurden bei 1,0 % der Patienten mit Kevzara 200 mg, bei 1,6 % der Patienten mit Kevzara 150 mg und bei 0,2 % Patienten mit Placebo positive Reaktionen festgestellt.

In der mit Kevzara als Monotherapie behandelten Population entsprachen die Beobachtungen denjenigen in der mit Kevzara + DMARDs behandelten Population.

Die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern (ADAs) kann sich auf die Pharmakokinetik von Kevzara auswirken. Zwischen der Bildung von ADAs und dem Ausbleiben der Wirksamkeit oder unerwünschten Ereignissen wurde kein Zusammenhang beobachtet.

Ob eine Immunreaktion nachgewiesen werden kann, ist in hohem Maße von der Sensitivität und Spezifität der verwendeten Tests sowie von den Testbedingungen abhängig. Aus diesen Gründen kann der Vergleich der Antikörperhäufigkeit unter Kevzara mit der Antikörperhäufigkeit unter anderen Arzneimitteln irreführend sein.

Maligne Erkrankungen

In den Placebo-kontrollierten Studien traten maligne Erkrankungen bei den Patienten, die Kevzara + DMARDs erhielten, ebenso häufig auf wie bei den Patienten, die Placebo + DMARDs erhielten (1,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre).

In der Population zur Bewertung der Langzeitsicherheit, die mit Kevzara + DMARDs behandelt wurde, und in der Population, die mit Kevzara als Monotherapie behandelt wurde, entsprach die Häufigkeit maligner Erkrankungen derjenigen in den Placebo-kontrollierten Studien (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Kevzara liegen nur begrenzte Daten vor. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Kevzara. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient engmaschig zu überwachen, symptomatisch zu behandeln und es sind nach Bedarf unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren,
ATC-Code: L04AC14.

Wirkmechanismus

Sarilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Subtyp IgG1), der sowohl an lösliche als auch an membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R α) spezifisch bindet und die IL-6-vermittelte Signalweiterleitung hemmt. Neben dem IL-6-Rezeptor sind das ubiquitär vorkommende Glykoprotein 130 (gp130) sowie STAT-3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) an der Signalweiterleitung beteiligt.

In funktionellen humanzellbasierten Tests war Sarilumab nur in Gegenwart von IL-6 in der Lage, den IL-6-Signalweg zu blockieren (gemessen anhand der STAT3-Hemmung).

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das verschiedene Zellreaktionen stimuliert, wie beispielsweise Proliferation, Differenzierung, Überleben sowie Apoptose. Weiterhin kann es Hepatozyten aktivieren, um Akute-Phase-Proteine, einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) und Serum-Amyloid-A, freizusetzen. Erhöhte IL-6-Spiegel finden sich in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis und spielen bei pathologischen Entzündungen und Gelenkschädigungen, die die RA kennzeichnen, eine wichtige Rolle. IL-6 ist an verschiedenen physiologischen Prozessen wie beispielsweise der Migration und Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen, Monozyten und Osteoklasten beteiligt, welche bei Patienten mit RA zu systemischen Entzündungen, synovialen Entzündungen und Knochenerosion führen.

Die entzündungshemmende Wirkung von Sarilumab ist mit Laborwertveränderungen assoziiert, wie beispielsweise einer Abnahme der ANC und erhöhten Lipidwerten (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Verabreichung einer subkutanen (s. c.) Einzeldosis von 200 mg Sarilumab bzw. 150 mg Sarilumab wurde bei Patienten mit RA ein schnelles Absinken des CRP-Spiegels beobachtet. Nach Einleitung der Behandlung waren die Werte mitunter bereits nach vier Tagen wieder auf einen Normalwert gesunken. Nach Verabreichung einer Einzeldosis Sarilumab erreichte die ANC bei Patienten mit RA innerhalb von 3 bis 4 Tagen den Nadir und stieg anschließend wieder auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Sarilumab führte zu einer Abnahme an Fibrinogen und Serum-Amyloid-A sowie zu einer Zunahme an Hämoglobin und Serumalbumin.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Kevzara wurden in drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten multizentrischen Studien (MOBILITY und TARGET waren Placebo-kontrollierte Studien, MONARCH eine aktiv kontrollierte Studie) bei Patienten über 18 Jahren untersucht, bei denen eine mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis auf Basis der Kriterien des *American College of Rheumatology* (ACR) diagnostiziert wurde. Zur Baseline hatten die Patienten mindestens acht Gelenke mit Druckschmerz sowie mindestens sechs geschwollene Gelenke.

Placebo-kontrollierte Studien

In der MOBILITY-Studie wurden 1.197 Patienten mit RA untersucht, bei denen ein unzureichendes klinisches Ansprechen auf MTX vorlag. Die Patienten erhielten alle 2 Wochen 200 mg Kevzara, 150 mg Kevzara oder Placebo sowie begleitend MTX. Die primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen gemäß ACR20 (ACR20-Responder) in Woche 24, die Veränderung gegenüber Baseline im HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, Fragebogen zur Gesundheitsbeurteilung) in Woche 16 sowie die Veränderung gegenüber Baseline im nach van der Heijde modifizierten Total Sharp-Score (van der Heijde-modified Total Sharp Score, mTSS) in Woche 52.

In der TARGET-Studie wurden 546 Patienten mit RA untersucht, bei denen ein unzureichendes klinisches Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf einen oder mehrere TNF- α -Antagonisten vorlag. Die Patienten erhielten alle zwei Wochen Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg oder Placebo sowie begleitend klassische DMARDs (cDMARDs). Die primären Endpunkte waren der Anteil an ACR20-Respondern in Woche 24 sowie die Veränderung gegenüber Baseline im HAQ-DI in Woche 12.

Klinisches Ansprechen

Die prozentualen Anteile an ACR20-, ACR50- und ACR70-Respondern unter den mit Kevzara + DMARDs behandelten Patienten der Studien MOBILITY und TARGET sind in Tabelle 3 aufgeführt. In Woche 24 war in beiden Studien der jeweilige Anteil an ACR20-, ACR50- und ACR70-Respondern unter den alle zwei Wochen mit Kevzara 200 mg + DMARDs oder Kevzara 150 mg + DMARDs behandelten Patienten höher als unter den mit Placebo behandelten Patienten. In einer unverblindeten Verlängerungsstudie blieben diese Ansprechraten über einen 3-jährigen Behandlungszeitraum hinweg bestehen.

In der MOBILITY-Studie erreichte in Woche 52 unter den alle zwei Wochen mit Kevzara 200 mg + MTX oder mit Kevzara 150 mg + MTX behandelten Patienten ein größerer Anteil die Remission als unter Placebo + MTX-Behandlung. Die Bewertung der Krankheitsaktivität fand über den DAS28-CRP (*Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein*) statt und die Remission war definiert als ein Wert < 2,6. Die Ergebnisse der TARGET-Studie in Woche 24 ähnelten den Ergebnissen der MOBILITY-Studie in Woche 52 (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Klinisches Ansprechen in den Placebo-kontrollierten Studien MOBILITY und TARGET nach 12, 24 und 52 Wochen

	Prozentualer Anteil der Patienten					
	MOBILITY Unzureichendes MTX-Ansprechen			TARGET Unzureichendes TNF-Inhibitor-Ansprechen		
	Placebo + MTX n = 398	Kevzara 150 mg + MTX n = 400	Kevzara 200 mg + MTX n = 399	Placebo + cDMAR Ds* n = 181	Kevzara 150 mg + cDMARDs* n = 181	Kevzara 200 mg + cDMARDs* n = 184
Woche 12						
Remission gemäß DAS28-CRP (< 2,6)	4,8 %	18,0 % ^{†††}	23,1 % ^{†††}	3,9 %	17,1 % ^{†††}	17,9 % ^{†††}
ACR20	34,7 %	54,0 % ^{†††}	64,9 % ^{†††}	37,6 %	54,1 % [†]	62,5 % ^{†††}
ACR50	12,3 %	26,5 % ^{†††}	36,3 % ^{†††}	13,3 %	30,4 % ^{†††}	33,2 % ^{†††}
ACR70	4,0 %	11,0 % ^{††}	17,5 % ^{†††}	2,2 %	13,8 % ^{†††}	14,7 % ^{†††}
Woche 24						
Remission gemäß DAS28-CRP (< 2,6)	10,1 %	27,8 % ^{†††}	34,1 % ^{†††}	7,2 %	24,9 % ^{†††}	28,8 % ^{†††}
ACR20 [‡]	33,4 %	58,0 % ^{†††}	66,4 % ^{†††}	33,7 %	55,8 % ^{†††}	60,9 % ^{†††}
ACR50	16,6 %	37,0 % ^{†††}	45,6 % ^{†††}	18,2 %	37,0 % ^{†††}	40,8 % ^{†††}
ACR70	7,3 %	19,8 % ^{†††}	24,8 % ^{†††}	7,2 %	19,9 % ^{††}	16,3 % [†]
Woche 52						
Remission gemäß DAS28-CRP (< 2,6)	8,5 %	31,0 % ^{†††}	34,1 % ^{†††}	N. z. [§]	N. z. [§]	N. z. [§]
ACR20	31,7 %	53,5 % ^{†††}	58,6 % ^{†††}			
ACR50	18,1 %	40,0 % ^{†††}	42,9 % ^{†††}			
ACR70	9,0 %	24,8 % ^{†††}	26,8 % ^{†††}			
Ausgeprägtes klinisches Ansprechen ^β	3,0 %	12,8 % ^{†††}	14,8 % ^{†††}			

* cDMARDs in der TARGET-Studie umfassten MTX, Sulfasalazin, Leflunomid und Hydroxychloroquin.

[†] p-Wert < 0,01 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

^{††} p-Wert < 0,001 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

^{†††} p-Wert < 0,0001 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

[‡] Primärer Endpunkt

[§] N. z. = Nicht zutreffend, da die TARGET-Studie 24 Wochen dauerte

^β Ausgeprägtes klinisches Ansprechen = Aufrechterhaltung der ACR70-Response für mindestens 24 Wochen in Folge während der 52-Wochen-Behandlung

In den beiden Studien MOBILITY und TARGET war der beobachtete Anteil an ACR20-Respondern innerhalb von 2 Wochen höher als unter Placebo und blieb in beiden Fällen über die gesamte Studiendauer bestehen (siehe Abbildungen 1 und 2).

Abbildung 1: Prozentualer Anteil an ACR20-Respondern in der MOBILITY-Studie über die gesamte Studiendauer

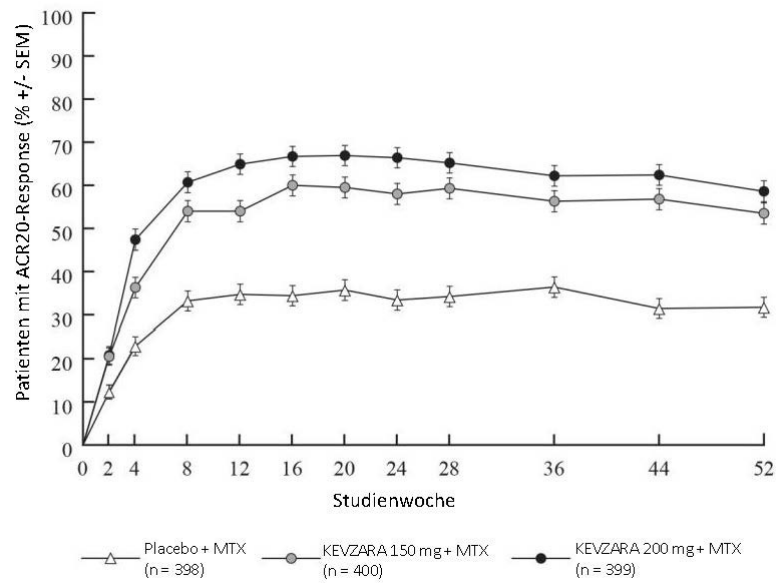
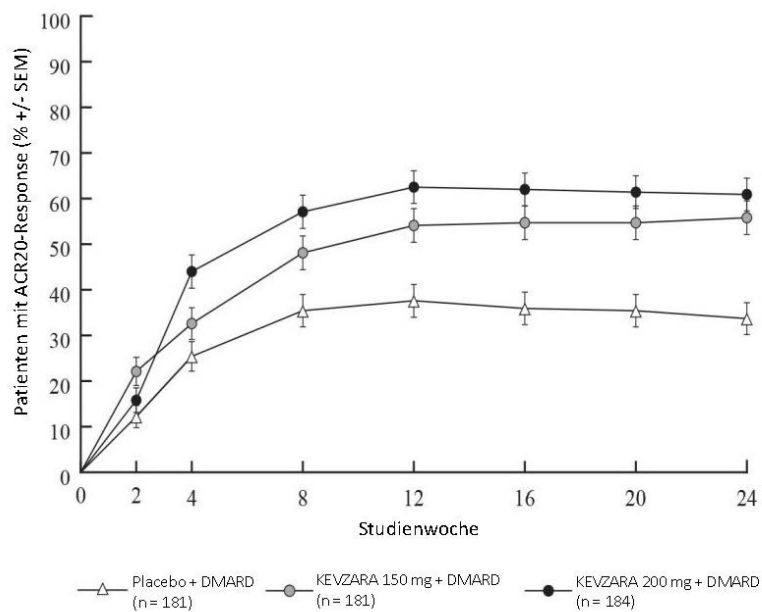


Abbildung 2: Prozentualer Anteil an ACR20-Respondern in der TARGET-Studie über die gesamte Studiendauer



Die Ergebnisse hinsichtlich der Einzelkomponenten der ACR-Response-Kriterien in Woche 24 der Studien MOBILITY und TARGET sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Ergebnisse der MOBILITY-Studie in Woche 52 ähnelten den Ergebnissen der TARGET-Studie in Woche 24.

Tabelle 4: Mittlere Reduktion gegenüber Baseline hinsichtlich der Einzelkomponenten der ACR-Response-Kriterien bis Woche 24

Einzelkomponenten (Bereich)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (n = 398)	KEVZARA 150 mg Q2W* + MTX (n = 400)	KEVZARA 200 mg Q2W* + MTX (n = 399)	Placebo + cDMARDs (n = 181)	KEVZARA 150 mg Q2W* + cDMARDs (n = 181)	KEVZARA 200 mg Q2W* + cDMARDs (n = 184)
Gelenke mit Druckschmerz (0–68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Geschwollene Gelenke (0–66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
Schmerzen gemäß VAS[‡] (0–100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
Globalurteil des Arztes VAS[‡] (0–100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
Globalurteil des Patienten VAS[‡] (0–100 mm)	-19,55	-30,41 ^{†††}	-35,07 ^{†††}	-28,06	-33,88 ^{††}	-37,36 ^{†††}
HAQ-DI (0–3)	-0,43	-0,62 ^{†††}	-0,64 ^{†††}	-0,52	-0,60 [†]	-0,69 ^{††}
CRP	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

* Q2W = alle 2 Wochen

‡ Visuelle Analogskala

† p-Wert < 0,01 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

†† p-Wert < 0,001 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

††† p-Wert < 0,0001 hinsichtlich des Unterschieds gegenüber Placebo

Radiologisches Ansprechen

In der MOBILITY-Studie wurden strukturelle Gelenkschäden radiologisch beurteilt und als Veränderung in dem nach van der Heijde modifizierten Total Sharp-Score (mTSS) sowie dessen Einzelkomponenten (Erosions-Score und Gelenkspaltverschmälerungs-Score) nach 52 Wochen angegeben. Radiologische Aufnahmen der Hände und Füße wurden bei Baseline, nach 24 Wochen und nach 52 Wochen erstellt und von mindestens zwei umfassend geschulten Befundern, die gegenüber der Behandlungsgruppe und der Besuchsterminnummer verblindet waren, unabhängig bewertet.

Hinsichtlich der Veränderung im mTSS gegenüber Baseline in Woche 24 und Woche 52 waren beide Kevzara-Dosierungen in Kombination mit MTX der Kombination aus Placebo + MTX überlegen (siehe Tabelle 5). Beim Vergleich der Ergebnisse des Erosions-Scores und des Gelenkspaltverschmälerungs-Scores nach 24 sowie 52 Wochen wurde für die Sarilumab-Behandlungsgruppen ein geringeres Fortschreiten berichtet als für die Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit Kevzara + MTX war mit einem signifikant geringeren radiologischen Fortschreiten der strukturellen Schäden verbunden als die Behandlung mit Placebo. In Woche 52 lag bei 55,6 % der mit Kevzara 200 mg behandelten Patienten und bei 47,8 % der mit Kevzara 150 mg behandelten Patienten kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung (definiert als Veränderung im TSS von Null oder niedriger) vor, gegenüber 38,7 % der mit Placebo behandelten Patienten.

In Woche 52 wurde unter der Behandlung mit Kevzara 200 mg + MTX bzw. Kevzara 150 mg + MTX gegenüber Placebo + MTX eine Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung von 91 % bzw. 68 % festgestellt.

Die in Woche 52 der MOBILITY-Studie als Bestandteil der primären Endpunkte beurteilte Wirksamkeit von Sarilumab mit begleitenden DMARDs hinsichtlich der Hemmung eines radiologischen Fortschreitens blieb ab Therapiebeginn bis zu drei Jahre lang bestehen.

Tabelle 5: Mittlere radiologische Veränderung in der MOBILITY-Studie von Baseline bis Woche 24 sowie Woche 52

	MOBILITY		
	Unzureichendes MTX-Ansprechen		
	Placebo + MTX (n = 398)	Kevzara 150 mg Q2W* + MTX (n = 400)	Kevzara 200 mg Q2W* + MTX (n = 399)
Mittlere Veränderung bis Woche 24			
Modifizierter Total Sharp-Score (mTSS)	1,22	0,54 [†]	0,13 ^{††}
Erosions-Score (0–280)	0,68	0,26 [†]	0,02 ^{††}
Gelenkspaltverschmälerungs-Score	0,54	0,28	0,12 [†]
Mittlere Veränderung bis Woche 52			
Modifizierter Total Sharp-Score (mTSS)[‡]	2,78	0,90 ^{††}	0,25 ^{††}
Erosions-Score (0–280)	1,46	0,42 ^{††}	0,05 ^{††}
Gelenkspaltverschmälerungs-Score	1,32	0,47 [†]	0,20 ^{††}

* Q2W = alle zwei Wochen

[†] p-Wert < 0,001

^{††} p-Wert < 0,0001

[‡] Primärer Endpunkt

Körperlich-funktionelles Ansprechen

In den Studien MOBILITY und TARGET wurden die körperliche Funktionsfähigkeit und der Behinderungsgrad anhand des HAQ-DI beurteilt. Bei Patienten, die alle zwei Wochen mit Kevzara 200 mg + DMARDs oder Kevzara 150 mg + DMARDs behandelt wurden, zeigte sich gegenüber Placebo von Baseline bis Woche 16 (MOBILITY) bzw. Woche 12 (TARGET) eine ausgeprägtere Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit.

In der MOBILITY-Studie ergab sich gegenüber Placebo bis Woche 16 eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß dem HAQ-DI (–0,58 bei Kevzara 200 mg + MTX, –0,54 bei Kevzara 150 mg + MTX bzw. –0,30 bei Placebo + MTX jeweils verabreicht alle zwei Wochen). In der Studie TARGET ergab sich gegenüber Placebo bis Woche 12 eine signifikante Verbesserung gemäß dem HAQ-DI (–0,49 bei 200 mg Kevzara + DMARDs, –0,50 bei 150 mg Kevzara + DMARDs bzw. –0,29 bei Placebo + DMARDs jeweils verabreicht alle zwei Wochen).

In der MOBILITY-Studie blieb die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gemäß dem HAQ-DI bis Woche 52 erhalten (–0,75 bei Kevzara 200 mg + MTX, –0,71 bei Kevzara 150 mg + MTX bzw. –0,46 bei Placebo + MTX).

Bei den mit Kevzara + MTX behandelten Patienten wurde (bei 47,6 % der 200 mg Kevzara + MTX-Behandlungsgruppe und 47,0 % der 150 mg Kevzara + MTX-Behandlungsgruppe) bis Woche 52 eine klinisch relevante Verbesserung gemäß dem HAQ-DI erreicht (Veränderung gegenüber Baseline $\geq 0,3$ Einheiten), verglichen mit 26,1 % in der Behandlungsgruppe mit Placebo + MTX.

Patienten-berichtete Endpunkte

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand des SF-36(36-Item Short Form Health Survey)-Kurzfragebogens zur Gesundheitsbeurteilung bewertet. In den beiden Studien MOBILITY und TARGET ergab sich bei den alle zwei Wochen mit 200 mg Kevzara + DMARDs und den alle zwei Wochen mit 150 mg Kevzara + DMARDs behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo + DMARDs von Baseline bis Woche 24 eine ausgeprägtere Verbesserung im Summenergebnis der Dimension der körperlichen Gesundheit (*Physical Component Summary*, PCS) und keine Verschlechterung im Summenergebnis der Dimension der psychischen Gesundheit (*Mental Component Summary*, MCS). Im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten berichteten Patienten, die 200 mg Kevzara + DMARDs erhielten, über eine ausgeprägtere Verbesserung in den Teilbereichen *körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden*.

Die Fatigue wurde anhand der Ermüdungsskala des funktionellen Beurteilungsinstrumentes zur Therapie chronischer Erkrankungen (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-Fatigue Scale* [FACIT-F-Skala]) beurteilt. In den beiden Studien MOBILITY und TARGET ergab sich bei den alle zwei Wochen mit 200 mg Sarilumab + DMARDs bzw. den alle zwei Wochen mit 150 mg Sarilumab + DMARDs behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo + DMARDs eine ausgeprägtere Verbesserung gegenüber Baseline.

Studie mit aktivem Komparator

Bei der MONARCH-Studie handelte es sich um eine 24-wöchige randomisierte doppelblinde Studie mit Double-Dummy-Design, in deren Rahmen die Monotherapie mit 200 mg Kevzara mit der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab verglichen wurde. Die Verabreichung erfolgte alle zwei Wochen subkutan bei 369 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA, die für eine MTX-Therapie ungeeignet waren, einschließlich solcher Patienten, die eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX aufwiesen.

Hinsichtlich der Reduzierung der Krankheitsaktivität und der Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit war Kevzara 200 mg der Behandlung mit 40 mg Adalimumab überlegen, da im Verlauf von 24 Wochen mehr Patienten eine klinische Remission erreichten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der MONARCH-Studie

	Adalimumab 40 mg Q2W* (n = 185)	Kevzara 200 mg Q2W (n = 184)
DAS28-ESR (primärer Endpunkt) p-Wert gegenüber Adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
Remission gemäß DAS28-ESR ($< 2,6$), n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	13 (7,0 %)	49 (26,6 %) < 0,0001
ACR20-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	108 (58,4 %)	132 (71,7 %) 0,0074
ACR50-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	55 (29,7 %)	84 (45,7 %) 0,0017
ACR70-Responder, n (%) p-Wert gegenüber Adalimumab	22 (11,9 %)	43 (23,4 %) 0,0036
Mittlere Veränderung des HAQ-DI gegenüber Baseline (SD) p-Wert gegenüber Adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

* Umfasst auch Patienten, bei denen die Dosierung aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf Adalimumab 40 mg einmal wöchentlich erhöht wurde

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kevzara (Sarilumab) eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in dem Anwendungsgebiet der chronischen idiopathischen Arthritis (einschließlich rheumatoider Arthritis, Spondylarthritis, Arthritis psoriatica und juveniler idiopathischer Arthritis) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Charakterisierung der Pharmakokinetik von Sarilumab erfolgte bei 2.186 mit Sarilumab behandelten Patienten mit RA, von denen 751 Patienten mit 150 mg und 891 Patienten mit 200 mg bis zu 52 Wochen lang alle zwei Wochen subkutan behandelt wurden.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit für Sarilumab nach subkutaner Injektion wurde mittels pharmakokinetischer (PK) Populationsanalyse auf 80 % geschätzt. Die beobachtete mediane Zeit bis zur maximalen Arzneimittelkonzentration (*Time to Maximum Drug Concentration*, t_{max}) nach einmaliger subkutaner Gabe betrug 2 bis 4 Tage. Nach Mehrfachdosierung von 150 mg oder 200 mg alle zwei Wochen wurde der Steady State nach 12 bis 16 Wochen erreicht, wobei im Vergleich zu einer Einzeldosis eine 2- bis 3-fach erhöhte Konzentration festgestellt wurde.

Beim Dosierungsschema mit 150 mg Sarilumab alle zwei Wochen lagen die geschätzten Mittelwerte (\pm Standardabweichung [*Standard Deviation*, SD]) für die *Steady-State-Area under the Curve* (AUC) bei 210 ± 115 mg*Tag/l, für die Minimalkonzentration (C_{min}) bei $6,95 \pm 7,60$ mg/l bzw. die Maximalkonzentration (C_{max}) bei $20,4 \pm 8,27$ mg/l.

Beim Dosierungsschema mit 200 mg Sarilumab alle zwei Wochen lagen die geschätzten Mittelwerte (\pm SD) für die Steady-State-AUC bei 396 ± 194 mg*Tag/l, für die C_{min} bei $16,7 \pm 13,5$ mg/l bzw. für die C_{max} bei $35,4 \pm 13,9$ mg/l.

In einer Anwendungsstudie war die Exposition mit Sarilumab nach 200 mg Q2W nach Anwendung eines Fertigpens leicht höher im Vergleich zur Fertigspritze ($C_{max} + 24\text{--}34$ %, $AUC_{(0-2w)} + 7\text{--}21$ %).

Verteilung

Bei Patienten mit RA betrug das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State 8,3 l.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Sarilumab wurde nicht näher charakterisiert. Als monoklonaler Antikörper wird Sarilumab voraussichtlich auf die gleiche Art und Weise katabolisch in kleine Peptide und Aminosäuren aufgespalten wie endogenes IgG.

Elimination

Sarilumab wird sowohl linear als auch nichtlinear eliminiert. Bei höheren Konzentrationen erfolgt die Elimination vorwiegend über eine lineare, nicht sättigbare Proteolyse, während bei geringeren Konzentrationen die nichtlineare sättigbare zielvermittelte Elimination überwiegt. Diese parallelen Eliminationswege resultieren in einer initialen Halbwertszeit von 8 bis 10 Tagen und einer geschätzten effektiven Halbwertszeit im Steady State von 21 Tagen.

Nach der letzten Steady-State-Dosis von 150 mg Sarilumab bzw. 200 mg Sarilumab vergehen im Median 30 bzw. 49 Tage, bis die Konzentration unter ein nachweisbares Niveau fällt. Monoklonale Antikörper werden nicht über die Nieren oder die Leber eliminiert.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei Patienten mit RA wurde eine im Vergleich zur Dosis überproportional erhöhte pharmakokinetische Exposition beobachtet. Im Steady State erhöhte sich die Exposition im Verlauf des Dosierungsintervalls, gemessen als AUC, um etwa das Doppelte bei einer 1,33-fachen Erhöhung der Dosis von 150 mg alle zwei Wochen auf 200 mg alle zwei Wochen.

Wechselwirkungen mit CYP450-Substraten

Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 und OATP1B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide*). Bei 17 Patienten mit RA senkte eine einmalige subkutane Gabe von 200 mg Sarilumab in der darauffolgenden Woche die Exposition gegenüber Simvastatin und Simvastatin-Säure um 45 % respektive 36 % (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen*Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft und Körpergewicht*

Populationsspezifische pharmakokinetische Analysen bei erwachsenen Patienten mit RA (im Alter von 18 bis 88 Jahren bei einem Anteil von 14 % im Alter von über 65 Jahren) haben gezeigt, dass Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sarilumab haben.

Das Körpergewicht beeinflusste die Pharmakokinetik von Sarilumab. Bei Patienten mit erhöhtem Körpergewicht (> 100 kg) waren die 150-mg- als auch 200-mg-Dosis nachweislich wirksam. Allerdings hatten Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg einen stärkeren therapeutischen Nutzen von der 200-mg-Dosis.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Zu den Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Sarilumab wurde keine formelle Studie durchgeführt. Eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung hatte keinerlei Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Sarilumab. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zu den Auswirkungen einer Beeinträchtigung der Leber auf die Pharmakokinetik von Sarilumab wurde keine formelle Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, der Beurteilung des kanzerogenen Risikos und der Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien durchgeführt, um das kanzerogene Potenzial von Sarilumab zu bestimmen. Die Beweiskraft der vorliegenden Daten einer IL-6R α -Hemmung lässt hauptsächlich auf antitumorale Wirkungen schließen, die durch mehrere, überwiegend STAT3-hemmende Mechanismen vermittelt werden. *In-vitro*- sowie *In-vivo*-Studien zu Sarilumab, in denen humane Tumorzelllinien zum Einsatz kamen, haben für Xenotransplantationen humaner Tumorzellen im Tiermodell eine Hemmung der STAT3-Aktivierung sowie eine Hemmung des Tumorwachstums ergeben.

Fertilitätsstudien bei männlichen und weiblichen Mäusen, in denen ein muriner Surrogat-Antikörper gegen Maus-IL-6R α verwendet wurde, zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

In einer erweiterten prä-/postnatalen Entwicklungstoxizitätsstudie wurde Javaneraffen ab einer frühen Trächtigkeitsphase bis zur natürlichen Geburt (etwa 21 Wochen) Sarilumab einmal wöchentlich intravenös verabreicht. Die maternale Exposition, die gemäß AUC nach subkutanen Dosen von 200 mg alle zwei Wochen bis etwa das 83-Fache der Exposition beim Menschen betrug, führte zu keinen Auswirkungen auf die Mutter oder den Embryo/Fetus. Im Hinblick auf das Körpergewicht sowie auf die Parameter der funktionalen oder morphologischen Entwicklung einschließlich skelettaler Bewertungen, auf die Immunphänotypisierung peripherer Blutlymphozyten und auf mikroskopische Bewertungen hatte Sarilumab keinerlei Auswirkung auf die Aufrechterhaltung der Trächtigkeit oder die bis zu einen Monat nach der Geburt bewerteten Neugeborenen. Sarilumab war bis zu einen Monat im Serum der Neugeborenen nachweisbar. Der Übergang von Sarilumab in die Muttermilch von Javaneraffen wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Arginin
Polysorbat 20
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Kevzara innerhalb von 14 Tagen angewendet werden und darf nicht über 25 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze/den Fertigpen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Darreichungsform enthält 1,14 ml Lösung in einer Spritze (Typ-1-Glas) mit einer aufgesetzten Edelstahlkanüle und Elastomer-Kolbenstopfen.

150 mg Fertigspritze:

Die Fertigspritze zur einmaligen Anwendung verfügt über eine Verschlusskappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk, eine Kolbenstange aus weißem Polystyrol und eine Fingerauflage aus hellorangefarbenem Polypropylen.

200 mg Fertigspritze:

Die Fertigspritze zur einmaligen Anwendung verfügt über eine Verschlusskappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk, eine Kolbenstange aus weißem Polystyrol und eine Fingerauflage aus dunkelorangefarbenem Polypropylen.

150 mg Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit gelbem Nadelschutz und hellorangefarbener Verschlusskappe.

200 mg Fertigpen:

Die Spritzenkomponenten sind eingebaut in einen Fertigpen zur einmaligen Anwendung mit gelbem Nadelschutz und dunkelorangefarbener Verschlusskappe.

Packungsgrößen:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen

- Bündelpackung mit 6 (3 Packungen mit je 2) Fertigspritzen
- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 (3 Packungen mit je 2) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Fertigspritze/der Fertigpen ist vor der Anwendung zu überprüfen. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist, Partikel enthält oder wenn irgendein Bestandteil des Produkts beschädigt aussieht.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank sollte die Kevzara-Injektion erst verabreicht werden, wenn die Fertigspritze/der Fertigpen Raumtemperatur (< 25 °C) angenommen hat.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Kevzara in einer Fertigspritze/im Fertigpen ist in der Packung enthalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze/der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
Frankreich

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.