

UPUTSTVO ZA LEK

Kevzara[®], 150 mg/ 1,14 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Kevzara[®], 200 mg/ 1,14 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
INN: sarilumab

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.
- Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Kevzara i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Kevzara
3. Kako se uzima lek Kevzara
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Kevzara
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Kevzara i čemu je namenjen

Šta je Kevzara

Kevzara sadrži aktivnu supstancu sarilumab. To je vrsta proteina koja se zove monoklonsko antitelo.

Za šta se Kevzara koristi

Kevzara se koristi za lečenje odraslih osoba sa umerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa ako prethodna terapija nije delovala dovoljno dobro ili ako je niste podnosili. Kevzara se može primenjivati sama ili u kombinaciji sa lekom koji se zove metotreksat.

Može Vam pomoći tako što će:

- usporiti oštećenje zglobova
- poboljšati Vašu sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti

Kako Kevzara deluje

- Kevzara se vezuje za protein koji se zove receptor interleukina-6 (IL-6) i blokira njegovo dejstvo.
- IL-6 igra veliku ulogu u simptomima reumatoidnog artritisa kao što su bol, otečeni zglobovi, jutarnja ukočenost i umor.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Kevzara

Lek Kevzara ne smete primenjivati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na sarilumab ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ako imate tešku aktivnu infekciju

Upozorenja i mere opreza

Obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri:

- ako trenutno imate infekciju ili ako često imate infekcije. Lek Kevzara može smanjiti sposobnost tela da se bori protiv infekcije, što znači da Vas može učiniti podložnijima infekcijama ili pogoršati infekciju koju imate.
- ako imate tuberkulozu (TBC), simptome TBC-a (dugotrajan kašalj, gubitak telesne mase, bezvoljnost, blagu temperaturu) ili ako ste bili u bliskom kontaktu sa nekim ko ima TBC. Pre nego što Vam da lek Kevzara, lekar će sprovesti testiranje na TBC.
- ako ste ikada imali virusni hepatitis ili neku drugu bolest jetre. Pre nego što počnete sa primenom leka Kevzara, lekar će uraditi analizu krvi kako bi proverio funkciju Vaše jetre.
- ako ste ikada imali divertikulitis (bolest donjeg dela debelog creva) ili čireve u želucu ili crevima ili ako se pojave simptomi koji uključuju povišenu temperaturu i bol u trbuhu (abdomenu) koji ne prolazi
- ako ste ikada imali bilo kakvu vrsta raka
- ako ste nedavno primili vakcinu ili treba da primite bilo koju vakcinu

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri pre nego što primenite lek Kevzara.

Pre nego što primite lek Kevzara uradiće Vam analizu krvi. Takve analize će se sprovoditi i tokom lečenja. Tako će se proveravati da li Vam je broj krvnih ćelija nizak, imate li problem sa jetrom kao i da li je došlo do promena u vrednostima holesterola.

Deca i adolescenti

Lek Kevzara se ne preporučuje za decu i adolescente mlađe od 18 godina.

Drugi lekovi i Kevzara

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ukoliko primenjujete, donedavno ste primenili ili ćete možda primenjivati bilo koje druge lekove. Naime, lek Kevzara može uticati na način delovanja nekih drugih lekova, baš kao što i neki drugi lekovi mogu uticati na način delovanja leka Kevzara.

Posebno je važno da ne primenite lek Kevzara i da obavestite svog lekara ili farmaceuta ako primenjujete:

- lekove iz grupe lekova koji se zovu inhibitori Janus kinaze (JAK) (koriste se za bolesti kao što su reumatoidni artritis i rak)
- druge biološke lekove koji se koriste za lečenje reumatoidnog artritisa

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Budući da lek Kevzara može uticati na način delovanja nekih lekova, možda će biti potrebe za promenom doze tih drugih lekova. Ako primenjujete bilo koji od sledećih lekova, obavestite svog lekara ili farmaceuta pre nego što primenite lek Kevzara:

- statine, koji se koriste za snižavanje nivoa holesterola
- oralne kontraceptive
- teofilin, koji se koristi za lečenje astme
- varfarin, koji se koristi za spečavanje nastanka krvnih ugrušaka

Ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

- Nemojte primeniti lek Kevzara ako ste trudni, osim ako Vam to izričito ne preporuči Vaš lekar.
- Dejstva leka Kevzara na nerođeno dete nisu poznata.
- Vi i Vaš lekar morate doneti odluku o tome hoćete li primenjivati lek Kevzara ako dojite.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Ne očekuje se da će lek Kevzara uticati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa mašinama. Međutim, ako se nakon primene leka Kevzara osećate umorno ili loše, ne smete voziti ni rukovati mašinama.

3. Kako se primenjuje lek Kevzara

Lečenje mora započeti lekar koji ima iskustva sa dijagnostikovanjem i lečenjem reumatoidnog artritisa. Uvek primenite ovaj lek tačno onako kako Vam je rekao lekar ili farmaceut. Proverite sa lekarom ili farmaceutom ako niste sigurni.

Lek Kevzara se daje injekcijom pod kožu (što se naziva potkožna injekcija). Preporučena doza je jedna injekcija od 200 mg svake dve nedelje.

- Lekar može prilagoditi dozu leka na osnovu rezultata analize krvi

Kako upotrebiti napunjeni injekcioni špric

- Vaš lekar, farmaceut ili medicinska sestra pokazaće Vam kako da injicirate lek Kevzara. Prema tim uputstvima možete sami injicirati lek Kevzara ili Vam ga može injicirati Vaš negovatelj.
- Pažljivo pratite 'Uputstvo za upotrebu' koje se nalazi u kutiji.
- Napunjeni injekcioni špric koristite tačno onako kako je opisano u 'Uputstvu za upotrebu'.

Ako ste primenili više leka Kevzara nego što treba

Ako ste primenili više leka Kevzara nego što ste trebali, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da primenite lek Kevzara

Ako je od propuštene doze prošlo 3 dana ili manje:

- injicirajte propuštenu dozu što pre
- zatim injicirajte sledeću dozu u uobičajeno vreme

Ako je od propuštene doze prošlo 4 ili više dana, injicirajte sledeću dozu u uobičajeno vreme. Nemojte injicirati dvostruku dozu da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako niste sigurni kada trebate injicirati sledeću dozu, obratite se za savet svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

Ako naglo prestanete da primenjujete lek Kevzara

Nemojte da prestanete sa primenom leka Kevzara bez prethodnog razgovora sa svojim lekarom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primenom ovog leka, obratite se lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih

pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ozbiljna neželjena dejstva

Odmah obavestite svog lekara ako mislite da imate **infekciju** (može da se javi kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek). Simptomi mogu uključivati povišenu telesnu temperaturu, znojenje ili groznicu.

Ostala neželjena dejstva

Obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ako primetite bilo koju od sledećih neželjenih dejstava:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- nizak broj belih krvnih ćelija – vidljivo u rezultatima analize krvi

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije sinusa ili grla, zapašen nos ili curenje iz nosa i bol u grlu (infekcija gornjih disajnih puteva)
- infekcija mokraćnih puteva
- herpes (oralni)
- nizak broj trombocita – vidljivo u rezultatima analize krvi
- visoke vrednosti holesterola, visoke vrednosti triglicerida – vidljivo u rezultatima analize krvi
- odstupanja u nalazima testova funkcije jetre
- reakcije na mestu injiciranja (uključujući crvenilo i svrab)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Kevzara

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Kevzara posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C).

- Špric se ne sme zamrzavati niti zagrevati.
- Nakon što se izvadila iz frižidera, lek Kevzara se ne sme čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Upišite datum kada ste špric izvadili iz frižidera u za to predviđeno mesto na kutiji.
- Špric se mora upotrebiti u roku od 14 dana nakon vađenja iz frižidera ili prenosnog frižidera.
- Špric čuvajte u spoljnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Nemojte upotrebljavati lek ako je rastvor u špricu mutan, ako je promenio boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji deo napunjenog injekcionog šprica izgleda oštećeno.

Nakon upotrebe odložite špric u neprobojan kontejner. Uvek čuvajte kontejner van vidokruga i domašaja dece. Pitajte svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru kako da odložite kontejner. Kontejner se ne sme reciklirati.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Kevzara

Aktivna supstanca je sarilumab.

Pomoćne supstance su: L-histidin/ L-histidin-monohidrohlorid-monohidrat; L-arginin-hidrohlorid; saharoza; polisorbit 20; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Kevzara i sadržaj pakovanja

Lek Kevzara je bistar, bezbojan do bledo žut rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Unutrašnje pakovanje:

Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL

Napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu ima poklopac za iglu napravljen od stiren-butadienskog elastomera, i opremljen je belim polistirenskim potiskivačem klipa i svetlonarandžastim polipropilenskim obodom za prste.

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL

Napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu ima poklopac za iglu napravljen od stiren-butadienskog elastomera, i opremljen je belim polistirenskim potiskivačem klipa i tamnonarandžastim polipropilenskim obodom za prste.

Spoljašnje pakovanje:

Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona šprica za jednokratnu upotrebu i uputstvo za lek.

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona šprica za jednokratnu upotrebu i uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD,
Beograd - Novi Beograd, Španskih boraca 3/VI

Proizvođač:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - LE
TRAIT, Francuska, Le Trait, 1051 Boulevard Industriel

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno lek se može izdavati uz recept (Rp), u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta (SZR)

Broj i datum dozvole:

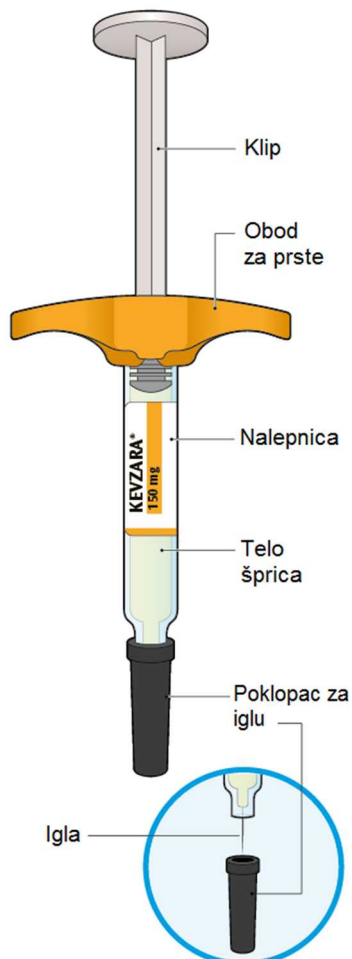
Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL: 515-01-02864-18-001 od 03.06.2019.

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL: 515-01-02866-18-001 od 03.06.2019.

Kevzara 150 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sarilumab

Uputstvo za upotrebu

Delovi napunjenog injekcionog šprica leka Kevzara prikazani su na sledećoj slici.



Važne informacije

Ovo medicinsko sredstvo je jednodozni napunjeni injekcioni špric (koji se u ovom uputstvu naziva 'špric'). Sadrži 150 mg leka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svake dve nedelje.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pre prve injekcije pokaže kako se pravilno koristi špric.

Da

- ✓ Pažljivo pročitajte celo uputstvo pre nego što upotrebite špric.
- ✓ Proverite da li imate pravi lek i tačnu dozu.
- ✓ Neupotrebljene špriceve držite u originalnom pakovanju i čuvajte u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prenosnom frižideru sa ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 30 minuta da se špric ugrije do sobne temperature pre nego što primenite lek.
- ✓ Špric se mora upotrebiti u roku od 14 dana nakon vađenja iz frižidera ili prenosnog frižidera.
- ✓ Špric čuvajte van domašaja i vidokruga dece.

Ne

- ✗ Nemojte koristiti špric ako je oštećen, ako mu nedostaje poklopac sa igle ili ako poklopac sa igle nije pričvršćen.
- ✗ Poklopac sa igle skinite tek kad budete spremni da injicirate lek.
- ✗ Nemojte dodirivati iglu.
- ✗ Nemojte pokušavati da vratite poklopac na špric.
- ✗ Nemojte ponovo koristiti isti špric.
- ✗ Nemojte zamrzavati ni zagrevati špric.
- ✗ Nakon što izvadite špric iz frižidera, nemojte ga čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- ✗ Nemojte izlagati špric direktnoj sunčevoj svetlosti.
- ✗ Nemojte injicirati lek kroz odeću.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

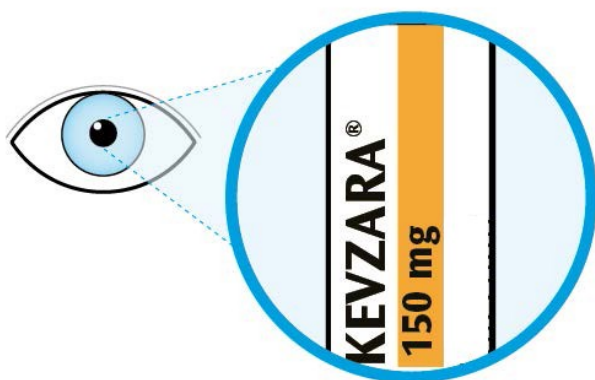
Korak A: Pripremite se za injekciju

1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.

- Trebaće Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan kontejner.
- Izvadite jedan špric iz pakovanja držeći ga za srednji deo tela. Preostale špriceve čuvajte u kutiji u frižideru.

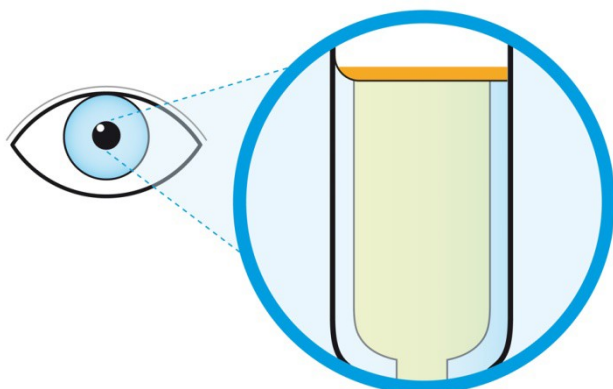
2. Pogledajte nalepnicu.

- Proverite imate li pravi lek i tačnu dozu.
- Proverite rok upotrebe (Važi do).
- ✗ **Nemojte** koristiti špric ako je istekao rok upotrebe.



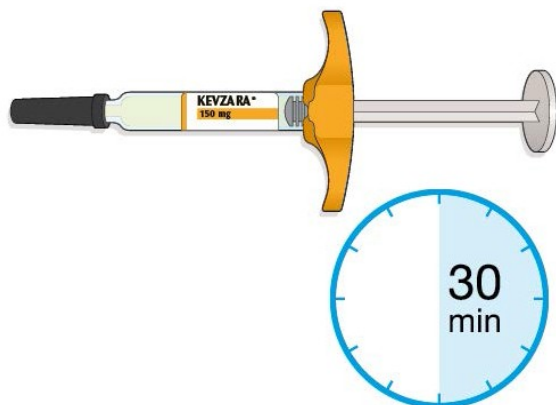
3. Pregledajte lek.

- Proverite da li je rastvor bistar i bezbojan do bledo žut.
- Možda ćete videti mehuriće vazduha, što je normalno.
- ✗ **Nemojte** injicirati lek ako je rastvor mutan, ako je promenio boju ili ako sadrži čestice.



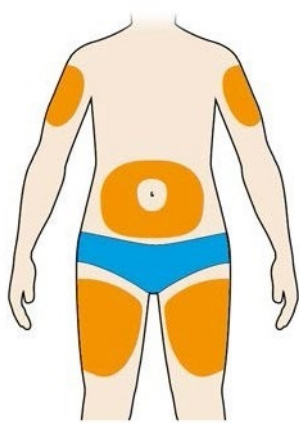
4. Položite špric na ravnu površinu i sačekajte najmanje 30 minuta da se ugrije do sobne temperature (< 25°C).

- Ako sačekate da se špric ugrije do sobne temperature, injekcija će Vam biti prijatnija.
- ✗ **Nemojte** koristiti špric ako je bio van frižidera više od 14 dana.
- ✗ **Nemojte** zagrevati špric; sačekajte da se sam ugrije.
- ✗ **Nemojte** izlagati špric direktnoj sunčevoj svetlosti.



5. Odaberite mesto injiciranja.

- Lek možete injicirati u butinu ili trbuh (abdomen) – osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje neko drugi, ona se može primeniti i u spoljašnji deo nadlaktice.
- Menjajte mesto primene pri svakoj injekciji.
- ✗ **Nemojte** injicirati lek u kožu koja je osetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



● Mesta za iniciranje

6. Pripremite mesto injiciranja.

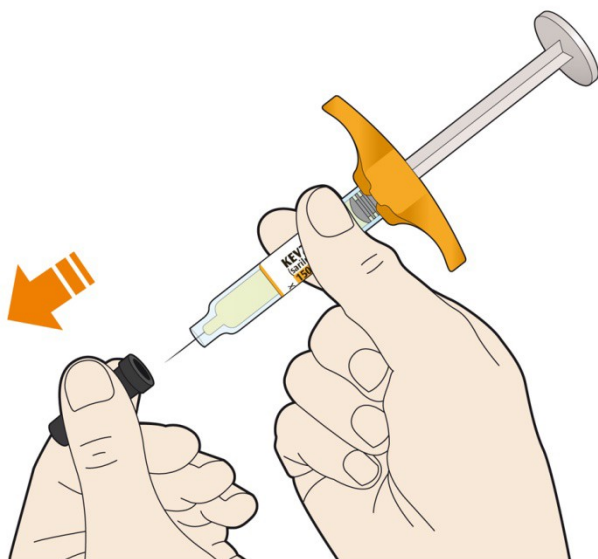
- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovo dodirivati mesto injiciranja pre primene leka.

Korak B: Injicirajte lek – pređite na korak B tek kada završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’

1. Povucite poklopac sa igle i skinite ga.

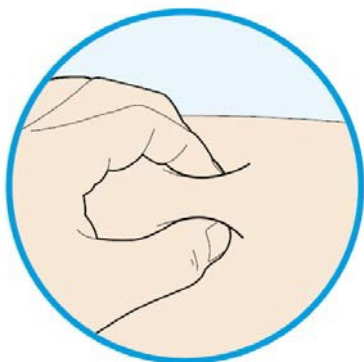
- Uhvatite špric za srednji deo tela i usmerite iglu od sebe.
- Držite ruku dalje od klipa.
- ✗ **Nemojte** uklanjati mehuriće vazduha iz šprica.

- ✗ **Nemojte** skinuti poklopac sa igle dok ne budete spremni da injicirate lek.
- ✗ **Nemojte** vraćati poklopac sa igle na špric.

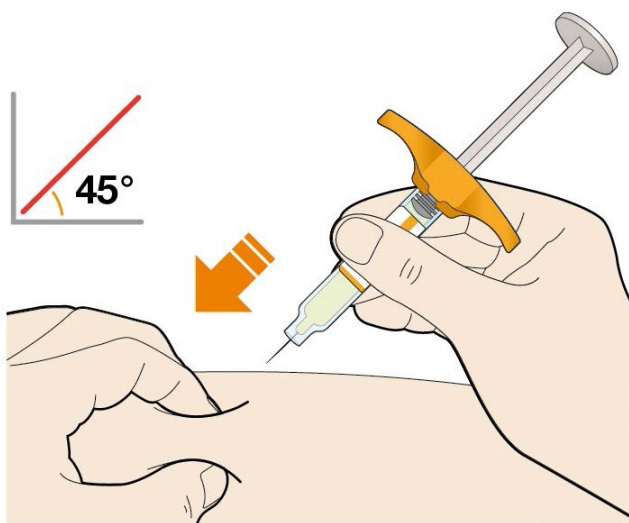


2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mestu injiciranja.

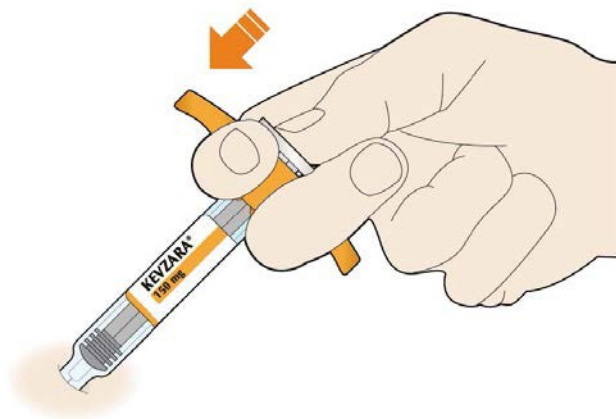


3. Ubodite iglu u nabor kože pod uglom od približno 45°.



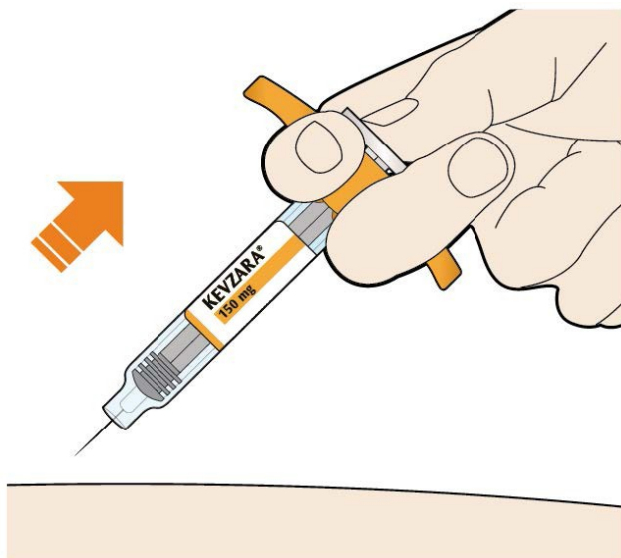
4. Pritisnite klip prema dole.

- Polako pritiskajte klip prema dole koliko god ide, sve dok špric ne bude prazan.



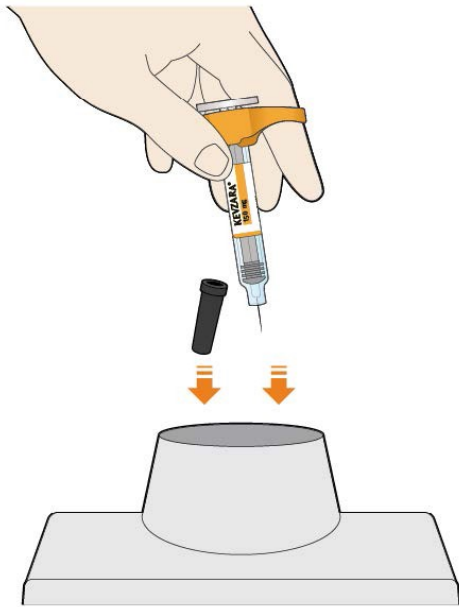
5. Pre nego što izvadite iglu, poverite da li je li špric prazan.

- Izvadite iglu iz kože pod istim uglom pod kojim ste je uboli.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mesto injiciranja.
- ✗ **Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



6. Odložite upotrebljen špric i poklopac u neprobojni kontejner odmah nakon upotrebe.

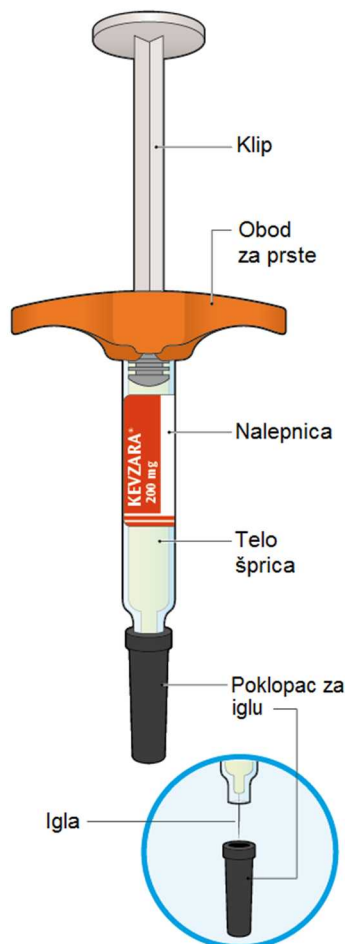
- Uvek čuvajte kontejner van vidokruga i domašaja dece.
- ✗ **Nemojte** vraćati poklopac sa igle na špric.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrebljeni špric u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** reciklirati neprobojni kontejner.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrebljen neprobojni kontejner u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru kako da odložite kontejner.



Kevzara 200 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu sarilumab

Uputstvo za upotrebu

Delovi napunjenog injekcionog šprica leka Kevzara prikazani su na sledećoj slici.



Važne informacije

Ovo medicinsko sredstvo je jednodozni napunjeni injekcioni špric (koji se u ovom uputstvu naziva 'špric'). Sadrži 200 mg leka Kevzara za injekciju koja se daje pod kožu (potkožna injekcija) jedanput svake dve nedelje.

Zamolite zdravstvenog radnika da Vam pre prve injekcije pokaže kako se pravilno koristi špric.

Da

- ✓ Pažljivo pročitajte celo uputstvo pre nego što upotrebite špric.
- ✓ Proverite da li imate pravi lek i tačnu dozu.
- ✓ Neupotrebijene špriceve držite u originalnom pakovanju i čuvajte u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.
- ✓ Kada putujete, kutiju čuvajte u prenosnom frižideru sa ledenim uloškom.
- ✓ Pričekajte najmanje 30 minuta da se špric ugrije do sobne temperature pre nego što primenite lek.
- ✓ Špric se mora upotrebiti u roku od 14 dana nakon vađenja iz frižidera ili prenosnog frižidera.
- ✓ Špric čuvajte van domašaja i vidokruga dece.

Ne

- ✗ Nemojte koristiti špric ako je oštećen, ako mu nedostaje poklopac sa igle ili ako poklopac sa igle nije pričvršćen.
- ✗ Poklopac sa igle skinite tek kad budete spremni da injicirate lek.
- ✗ Nemojte dodirivati iglu.
- ✗ Nemojte pokušavati da vratite poklopac na špric.
- ✗ Nemojte ponovo koristiti isti špric.
- ✗ Nemojte zamrzavati ni zagrevati špric.
- ✗ Nakon što izvadite špric iz frižidera, nemojte ga čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- ✗ Nemojte izlagati špric direktnoj sunčevoj svetlosti.
- ✗ Nemojte injicirati lek kroz odeću.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

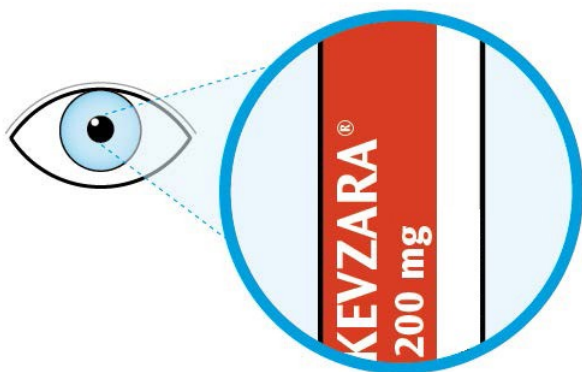
Korak A: Pripremite se za injekciju

1. Sav pribor koji će Vam trebati stavite na čistu i ravnu radnu površinu.

- Trebaće Vam tupfer natopljen alkoholom, pamučna vata ili gaza i neprobojan kontejner.
- Izvadite jedan špric iz pakovanja držeći ga za srednji deo tela. Preostale špriceve čuvajte u kutiji u frižideru.

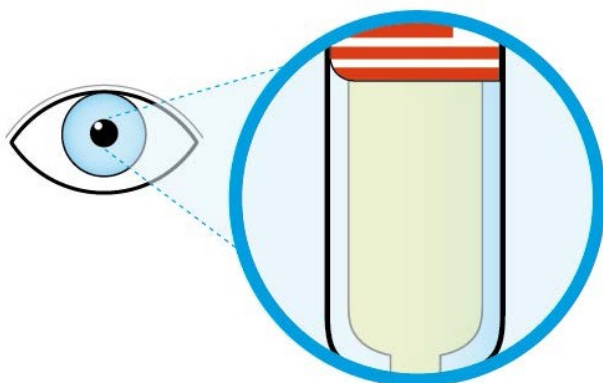
2. Pogledajte nalepnicu.

- Proverite imate li pravi lek i tačnu dozu.
- Proverite rok upotrebe (Važi do).
- ✗ **Nemojte** koristiti špric ako je istekao rok upotrebe.



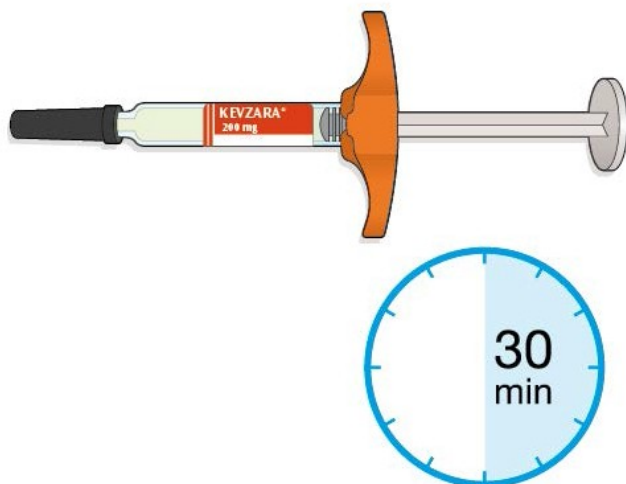
3. Pregledajte lek.

- Proverite da li je rastvor bistar i bezbojan do bledo žut.
- Možda ćete videti mehuriće vazduha, što je normalno.
- ✗ **Nemojte** injicirati lek ako je rastvor mutan, ako je promenio boju ili ako sadrži čestice.



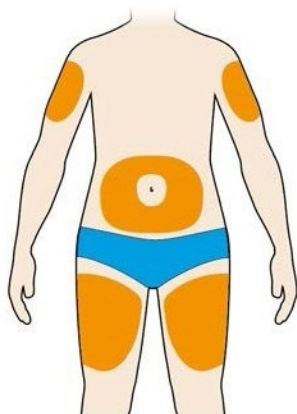
4. Položite špric na ravnu površinu i sačekajte najmanje 30 minuta da se ugrije do sobne temperature (< 25°C).

- Ako sačekate da se špric ugrije do sobne temperature, injekcija će Vam biti prijatnija.
- ✗ **Nemojte** koristiti špric ako je bio van frižidera više od 14 dana.
- ✗ **Nemojte** zagrevati špric; sačekajte da se sam ugrije.
- ✗ **Nemojte** izlagati špric direktnoj sunčevoj svetlosti.



5. Odaberite mesto injiciranja.

- Lek možete injicirati u butinu ili trbuh (abdomen) – osim područja 5 cm oko pupka. Ako Vam injekciju daje neko drugi, ona se može primeniti i u spoljašnji deo nadlaktice.
- Menjajte mesto primene pri svakoj injekciji.
- ✗ **Nemojte** injicirati lek u kožu koja je osetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.



● Mesta za iniciranje

6. Pripremite mesto injiciranja.

- Operite ruke.
- Očistite kožu tupferom natopljenim alkoholom.
- ✗ **Nemojte** ponovo dodirivati mesto injiciranja pre primene leka.

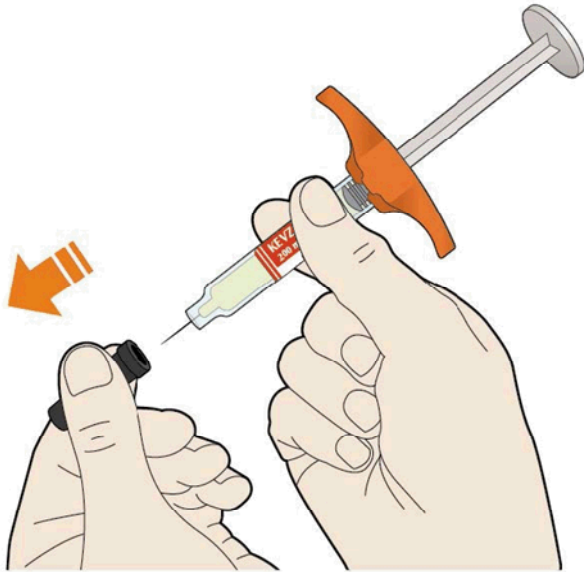
Korak B: Injicirajte lek – pređite na korak B tek kada završite korak A ‘Pripremite se za injekciju’

1. Povucite poklopac sa igle i skinite ga.

- Uhvatite špric za srednji deo tela i usmerite iglu od sebe.

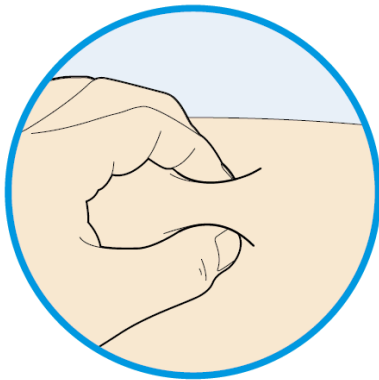
- Držite ruku dalje od klipa.

- ✗ **Nemojte** uklanjati mehuriće vazduha iz šprica.
- ✗ **Nemojte** skinuti poklopac sa igle dok ne budete spremni da injicirate lek.
- ✗ **Nemojte** vraćati poklopac sa igle na špric.

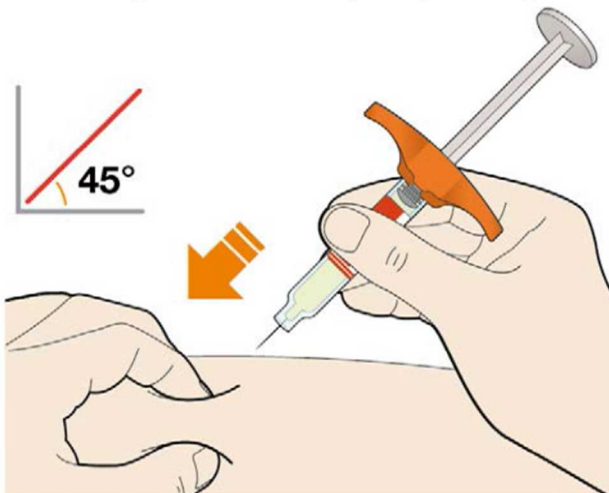


2. Uхватite nabor kože.

- Palcem i kažiprstom uhvatite nabor kože na mestu injiciranja.

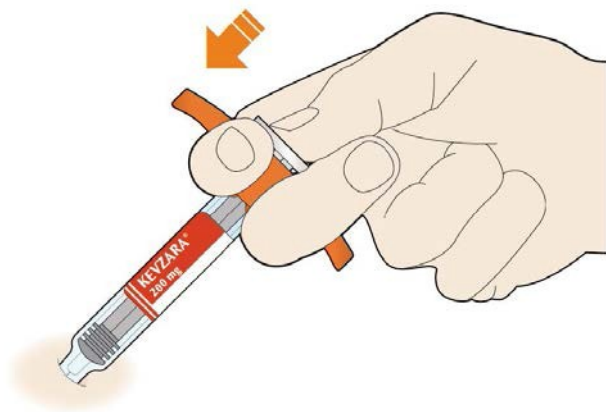


3. Ubodite iglu u nabor kože pod uglom od približno 45°.



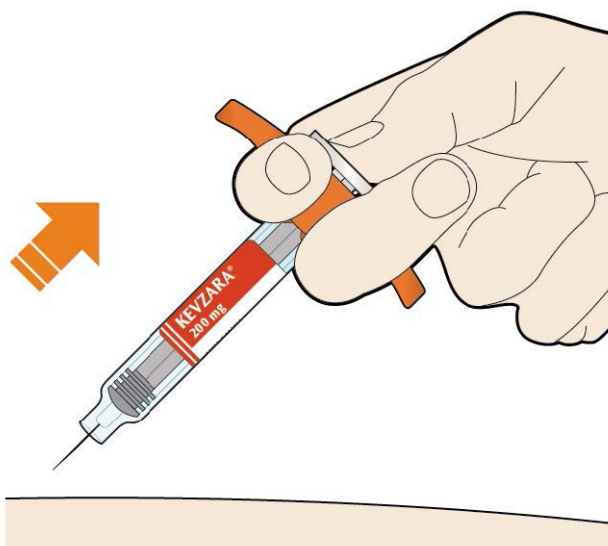
4. Pritisnite klip prema dole.

- Polako pritiskajte klip prema dole koliko god ide, sve dok špric ne bude prazan.



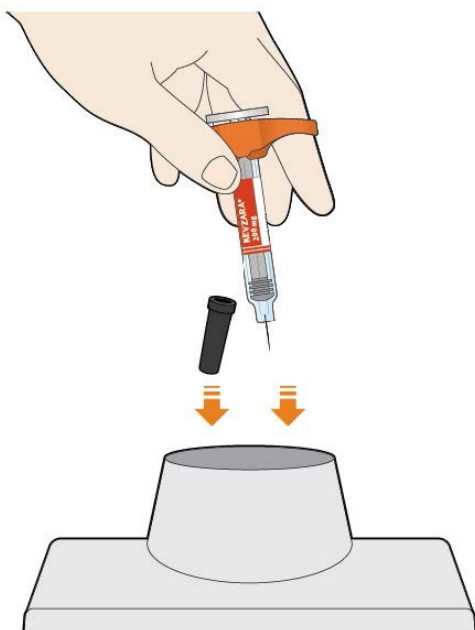
5. Prije nego što izvadite iglu, poverite da li je špric prazan.

- Izvadite iglu iz kože pod istim uglom pod kojim ste je uboli.
- Ako vidite krv, pritisnite komad pamučne vate ili gaze na mesto injiciranja.
- ✗ **Nemojte** trljati kožu nakon injekcije.



6. Odložite upotrebljen špric i poklopac u neprobojni kontejner odmah nakon upotrebe.

- Uvek čuvajte kontejner van vidokruga i domašaja dece.
- ✗ **Nemojte** vraćati poklopac sa igle na špric.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrebljeni špric u kućni otpad.
- ✗ **Nemojte** reciklirati neprobojni kontejner.
- ✗ **Nemojte** baciti upotrebljen neprobojni kontejner u kućni otpad, osim ako to ne dopuštaju nacionalni propisi. Pitajte svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru kako da odložite kontejner.



**SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM
STRUČNJACIMA**

Terapijske indikacije

Lek Kevzara je u kombinaciji sa metotreksatom (MTX) indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa (RA) kod odraslih pacijenata koji nisu dovoljno dobro odreagovali na jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD) ili koji nisu podnosili takve lekove. Kevzara se može primenjivati i kao monoterapija u slučaju nepodnošenja MTX-a ili kada lečenje MTX-om nije odgovarajuće (videti deo Farmakodinamski podaci iz Sažetka karakteristika leka).

Doziranje i način primene

Lečenje moraju započeti i pratiti zdravstveni radnici sa iskustvom u dijagnostikovanju i lečenju reumatoidnog artritisa. Pacijentima lečenim lekom Kevzara treba dati karticu sa upozorenjima za pacijenta.

Doziranje

Preporučena doza leka Kevzara iznosi 200 mg jedanput svake 2 nedelje, a primenjuje se supkutanom injekcijom.

Smanjenje doze sa 200 mg jednom na svake 2 nedelje na 150 mg jednom na svake 2 nedelje preporučuje se za lečenje neutropenije, trombocitopenije i povišenih vrednosti enzima jetre.

Prilagođavanje doze:

Potrebno je odložiti primenu leka Kevzara kod pacijenata kod kojih se razvije ozbiljna infekcija, sve dok se ona ne stavi pod kontrolu.

Ne preporučuje se započinjanje lečenja lekom Kevzara kod pacijenta sa niskim brojem neutrofila, tj. apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od $2 \times 10^9/L$.

Ne preporučuje se započinjanje lečenja lekom Kevzara kod pacijenta kod kojih je broj trombocita manji od $150 \times 10^3/mikrolitarlitru$.

Preporučeno prilagođavanje doze u slučaju neutropenije, trombocitopenije ili povišenih vrednosti enzima jetre (videti delove Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva):

Nizak apsolutni broj neutrofila (videti deo Farmakodinamski podaci iz Sažetka karakteristika leka)	
Laboratorijska vrednost (ćelije $\times 10^9/L$)	Preporuka

ABN iznad 1	Treba zadržati dosadašnju dozu leka Kevzara.
ABN 0,5 – 1	Primenu leka Kevzara treba odložiti dok vrednost ne bude $> 1 \times 10^9/L$. Lečenje lekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svake 2 nedelje, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svake 2 nedelje ako je klinički odgovarajuće.
ABN ispod 0,5	Lečenje lekom Kevzara treba obustaviti.

Nizak broj trombocita	
Laboratorijska vrednost (ćelije x 10³/mikrolitru)	Preporuka
50 – 100	Primenu leka Kevzara treba odložiti dok vrednost ne bude $> 100 \times 10^3$ /mikrolitru. Lečenje lekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svake 2 nedelje, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svake 2 nedelje ako je klinički odgovarajuće.
Ispod 50	Ako se potvrdi ponovljenim testiranjem, lečenje lekom Kevzara treba obustaviti.

Odstupanja u vrednostima enzima jetre	
Laboratorijska vrednost	Preporuka
ALT $> 1 - 3 \times$ iznad gornje granice normale (GGN)	Treba razmotriti klinički odgovarajuće prilagođavanje doze istovremeno primenjenih DMARD-ova.
ALT $> 3 - 5 \times$ GGN	Treba odložiti primenu leka Kevzara dok vrednost ne bude $< 3 \times$ GGN. Lečenje lekom Kevzara može se zatim nastaviti dozom od 150 mg svake 2 nedelje, koja se nakon toga može povećati na 200 mg svake 2 nedelje ako je klinički odgovarajuće.
ALT $> 5 \times$ GGN	Lečenje lekom Kevzara treba obustaviti.

Propuštena doza

Ako pacijent propusti dozu leka Kevzara, a prošlo je 3 dana ili manje od kada je trebalo da je primi, propuštenu dozu treba primeniti što je pre moguće. Sledeću dozu treba primeniti prema uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo 4 ili više dana od kada je pacijent trebao da primi dozu, sledeću dozu treba da primeni prema uobičajenom rasporedu i ne sme se primeniti dvostruka doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega:

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kevzara nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti deo Farmakokinetički podaci iz Sažetka karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre:

Bezbednost i efikasnost leka Kevzara nije ispitivana kod pacijenta sa oštećenjem funkcije jetre, uključujući pacijente seropozitivne na virus hepatitisa B (HBV) ili virus hepatitisa C (HCV) (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Starije osobe:

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata starijih od 65 godina (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pedijatrijska populacija:

Bezbednost i efikasnost leka Kevzara kod dece uzrasta do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Supkutana primena.

Celokupan sadržaj (1,14 mL) napunjenog šprica treba primeniti supkutanom injekcijom. Mesto injiciranja (abdomen, butina i nadlaktica) treba menjati pri svakoj injekciji.

Kevzara se ne sme injicirati u kožu koja je osetljiva na dodir, oštećena ili prekrivena modricama ili ožiljcima.

Ako zdravstveni radnik utvrdi da je to odgovarajuće, pacijent može samostalno da injicira lek Kevzara ili mu ga može dati negovatelj. Pre nego što počnu da primenjuju lek, pacijente i/ili negovatelje treba pravilno obučiti kako da pripreme i primene lek Kevzara.

Za više informacija o primeni ovog leka videti deo Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u delu Lista pomoćnih supstanci.

Aktivne, teške infekcije (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje leka Kevzara

Kako bi se unapredilo praćenje bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Ozbiljne infekcije

Tokom lečenja lekom Kevzara pacijente treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije (videti delove Doziranje i način primene i Neželjena dejstva). Budući da je incidenca infekcija uopšteno veća u populaciji starijih osoba, potreban je oprez pri lečenju starijih pacijenata.

Kevzara se ne sme primeniti kod pacijenata sa aktivnom infekcijom, uključujući lokalizovane infekcije. Pre početka lečenja lekom Kevzara razmislite rizike i koristite lečenja kod pacijenata:

- koji imaju hroničnu ili rekurentnu infekciju
- koji imaju ozbiljne ili oportunističke infekcije u anamnezi
- koji imaju HIV infekciju
- koji već imaju stanja zbog kojih mogu biti podložniji infekciji
- koji su bili izloženi tuberkulozi; ili
- koji su živeli u područjima ili putovali u područja gde su tuberkuloza ili mikoza endemske bolesti

Primenu leka Kevzara potrebno je odložiti ako se kod pacijenata razvije ozbiljna ili oportunistička infekcija.

Kod pacijenata kod kojih se tokom lečenja lekom Kevzara razvije infekcija takođe treba odmah sprovesti celokupne dijagnostičke analize koje se sprovode kod imunokompromitovanih pacijenata; potrebno je uvesti odgovarajuću antimikrobnu terapiju i pažljivo pratiti pacijenta.

Kod pacijenata koji su primali imunosupresivne lekove za RA, uključujući lek Kevzara, prijavljene su ozbiljne infekcije, ponekad sa smrtnim ishodom, uzrokovane bakterijskim, mikobakterijskim, invazivnim gljivičnim, virusnim ili drugim oportunističkim patogenima. Najčešće primećene ozbiljne infekcije kod primene leka Kevzara uključivale su pneumoniju i celulitis (videti deo Neželjena dejstva). Od oportunističkih infekcija, kod primene leka Kevzara prijavljene su tuberkuloza, kandidijaza i pneumonija uzrokovana gljivicom *Pneumocystis jirovecii*. U izolovanim slučajevima su primećene diseminovane, a ne lokalizovane infekcije kod pacijenata koji su često istovremeno uzimali

imunosupresive poput MTX-a ili kortikosteroida, koji ih uz RA mogu dodatno učiniti podložnijima infekciji.

Tuberkuloza

Pre početka lečenja lekom Kevzara potrebno je sprovesti procenu faktora rizika za tuberkulozu i testirati pacijente na latentnu infekciju. Pacijente sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom treba lečiti standardnom antimikobakterijskom terapijom pre nego što se uvede Kevzara. Potrebno je razmotriti terapiju za tuberkulozu pre uvođenja leka Kevzara kod pacijenata koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a kod kojih se ne može potvrditi uspešnost odgovarajućeg lečenja, kao i kod pacijenata sa negativnim nalazom testa na tuberkulozu koji imaju faktore rizika za tu bolest. Kada se razmatra terapija za tuberkulozu, možda bi bilo dobro konsultovati se sa lekarom koji je stručnjak za tu bolest.

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja znakova i simptoma tuberkuloze, uključujući pacijente koji su pre početka lečenja imali negativan nalaz testa na latentnu tuberkulozu.

Reaktivacija virusa

Kod primene bioloških imunosupresivnih terapija zabeležena je reaktivacija virusa. U kliničkim ispitivanjima leka Kevzara primećeni su slučajevi herpesa zoster. U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljeni slučajevi ponovne aktivacije virusa hepatitisa B; međutim, pacijenti kod kojih je postojao rizik od ponovljene aktivacije nisu bili uključeni u ispitivanja.

Laboratorijski parametri

Broj neutrofila

Lečenje lekom Kevzara bilo je povezano sa višom incidencom pada ABN-a. Pad ABN-a nije bio povezan sa višom incidencom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

- Ne preporučuje se započinjanje lečenja lekom Kevzara kod pacijenata sa niskim brojem neutrofila, tj. apsolutnim ABN-om manjim od $2 \times 10^9/L$. Kod pacijenata kojima ABN padne ispod $0,5 \times 10^9/L$ potrebno je prekinuti lečenje lekom Kevzara.
- Broj neutrofila treba pratiti 4 do 8 nedelja nakon početka lečenja, a nakon toga prema kliničkoj proceni. Za preporučeno prilagođavanje doze u odnosu na ABN vrednosti videti deo Doziranje i način primene.
- S obzirom na farmakodinamiku promena ABN-a, kada se razmatra prilagođavanje doze u obzir treba uzeti rezultate dobijene na kraju intervala doziranja (videti deo Farmakodinamski podaci iz Sažetka karakteristika leka).

Broj trombocita

U kliničkim ispitivanjima lečenje lekom Kevzara je bilo povezano sa padom broja trombocita. Pad broja trombocita nije bio povezan sa događajima krvarenja (videti deo Neželjena dejstva).

- Ne preporučuje se započinjanje lečenje lekom Kevzara kod pacijenata kojima je broj trombocita ispod $150 \times 10^3/\text{mikrolitru}$. Kod pacijenata kojima broj trombocita padne ispod $50 \times 10^3/\text{mikrolitru}$ potrebno je prekinuti lečenje lekom Kevzara.
- Broj trombocita treba pratiti 4 do 8 nedelja nakon početka lečenja, a posle toga prema kliničkoj proceni. Za preporučeno prilagođavanje doze u odnosu na broj trombocita videti deo Doziranje i način primene.

Enzimi jetre

Lečenje lekom Kevzara bilo je povezano sa višom incidencom porasta vrednosti transaminaza. U kliničkim ispitivanjima je taj porast bio prolazan i nije doveo ni do kakvog klinički primetnog oštećenja jetre (videti deo Neželjena dejstva). Učestalost i težina tih povišenih vrednosti bile su povećane kada su se u kombinaciji sa lekom Kevzara primenjivali potencijalno hepatotoksični lekovi (npr. metotreksat).

Ne preporučuje se započinjanje lečenje lekom Kevzara kod pacijenata sa povišenim vrednostima transaminaza, ALT-a ili AST-a više od $1,5 \times \text{GGN}$. Kod pacijenata kod kojih ALT poraste više od $5 \times \text{GGN}$ potrebno je prekinuti lečenje lekom Kevzara (videti deo Doziranje i način primene).

Vrednosti ALT-a i AST-a treba pratiti 4 do 8 nedelja nakon početka lečenja i zatim kontrolisati svaka 3 meseca nakon toga. Kada je to klinički indikovano, treba razmotriti i sprovođenje drugih testova funkcije jetre, kao što je određivanje vrednosti bilirubina. Za preporučeno prilagođavanje doze s obzirom na povišene vrednosti transaminaza videti deo Doziranje i način primene.

Odstupanja u vrednostima lipida

Vrednosti lipida mogu biti snižene kod pacijenata sa hroničnim zapaljenjem. Lečenje lekom Kevzara bilo je povezano sa porastom vrednosti lipidnih parametara kao što su LDL-holesterol, HDL-holesterol i/ili trigliceridi (videti deo Neželjena dejstva).

Vrednosti lipidnih parametara treba proceniti približno 4 do 8 nedelja nakon početka lečenja lekom Kevzara, a zatim ih kontrolisati u intervalima od približno 6 meseci.

Pacijente treba lečiti u skladu s kliničkim smernicama za lečenje hiperlipidemije.

Gastrointestinalna perforacija

U kliničkim ispitivanjima su prijavljeni događaji gastrointestinalne perforacije, prvenstveno kao komplikacije divertikulitisa. Lek Kevzara treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji u anamnezi imaju ulceracije creva ili divertikulitis. Pacijente kod kojih se jave novi abdominalni simptomi, kao što je dugotrajna bol praćen povišenom temperaturom, treba proceniti bez odgađanja (videti deo Neželjena dejstva).

Zloćudne bolesti

Lečenje imunosupresivima može povećati rizik od zloćudnih bolesti. Uticaj lečenja lekom Kevzara na razvoj zloćudnih bolesti nije poznat, ali zloćudne bolesti su prijavljene u kliničkim ispitivanjima (videti deo Neželjena dejstva).

Reakcije preosetljivosti

Kod lečenja lekom Kevzara prijavljene su reakcije preosetljivosti (videti deo Neželjena dejstva). Najčešće reakcije preosetljivosti bile su osip na mestu injiciranja, osip i urtikarija. Pacijentima treba savetovati da odmah potraže pomoć lekara ako se pojavi bilo koji simptom reakcije preosetljivosti. Ako nastupi anafilaksija ili neka druga reakcija preosetljivosti, primenu leka Kevzara treba odmah prekinuti. Lek Kevzara se ne sme primenjivati kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na sarilumab (videti deo Kontraindikacije).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se lečenje lekom Kevzara kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili oštećenjem funkcije jetre (videti delove Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Vakcinacija

Treba izbegavati istovremenu primenu živih vakcina kao i živih atenuisanih vakcina tokom lečenja lekom Kevzara jer nije ustanovljena klinička bezbednost. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prenosu infekcije sa osobe koja je primila živu vakcinu na pacijente koji primaju lek Kevzara. Pre uvođenja leka Kevzara preporučuje se da svi pacijenti prime sve vakcine predviđene važećim smernicama za imunizaciju. Interval između primene živih vakcina i početka lečenja lekom Kevzara treba uskladiti sa važećim smernicama za vakcinaciju kod primene imunosupresivnih lekova (videti deo Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Kardiovaskularni rizik

Budući da pacijenti sa RA imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja, njihove faktore rizika (npr. hipertenziju, hiperlipidemiju) treba lečiti u sklopu uobičajene standardne nege.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Populacione farmakokinetičke analize i upoređivanja različitih ispitivanja pokazali su da istovremena primena sa MTX-om nije uticala na izloženost sarilumabu. Ne očekuje se da će istovremena primena sarilumaba uticati na izloženost MTX-u; međutim, nisu prikupljeni klinički podaci. Lek Kevzara nije

ispitivan u kombinaciji sa inhibitorima Janus kinaze (JAK) ni biološkim DMARD-ovima kao što su antagonisti faktora nekroze tumora (engl. *tumor necrosis factor*, TNF).

Različita ispitivanja *in vitro* i ograničena ispitivanja *in vivo* sprovedena na ljudima pokazala su da citokini i modulatori citokina mogu uticati na ekspresiju i aktivnost specifičnih enzima citohroma (CYP) P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4) i stoga mogu izmeniti farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati tih enzima. Povišene vrednosti interleukina-6 (IL-6) mogu smanjiti aktivnost CYP enzima kod pacijenata sa RA i tako povisiti nivo leka u odnosu na ispitanike koji nemaju RA. Blokada signalizacije putem IL-6 izazvana delovanjem antagonista IL-6R α , kao što je sarilumab, može neutralizovati inhibitoryno dejstvo IL-6 i ponovo uspostaviti aktivnost CYP enzima i tako izmeniti koncentracije lekova.

Modulacija dejstva IL-6 na CYP enzime koju uzrokuje sarilumab može biti klinički značajna za supstrate CYP enzima uskog terapijskog indeksa, čija se doza individualno prilagođava. Nakon uvođenja ili prekida lečenja lekom Kevzara kod pacijenata koji se leče supstratom CYP enzima potrebno je kontrolisati terapijsko dejstvo (npr. varfarina) ili koncentraciju leka (npr. teofilina) i po potrebi prilagoditi dozu leka.

Potreban je oprez kod pacijenata koji započnu lečenje lekom Kevzara dok primenjuju supstrate enzima CYP3A4 (npr. oralne kontraceptive ili statine) jer lek Kevzara može neutralisati inhibitoryno dejstvo IL-6 i obnoviti aktivnost CYP3A4, dovodeći tako do smanjene izloženosti supstratu enzima CYP3A4 i njegove aktivnosti (videti deo Farmakokinetički podaci iz Sažetka karakteristika leka). Interakcija između sarilumaba i supstrata drugih CYP enzima (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) nije ispitivana.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja i do 3 meseca nakon lečenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni sarilumaba kod trudnica ograničeni.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka iz Sažetka karakteristika leka).

Lek Kevzara ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim u slučaju kada kliničko stanje žene zahteva lečenje sarilumabom.

Dojenje

Nije poznato da li se sarilumab zlučuje u majčino mleko ni da li se apsorbuje sistemski nakon ingestije. Izlučivanje sarilumaba u mleko se nije ispitivalo na životinjama (videti deo Pretklinički podaci o bezbednosti leka iz Sažetka karakteristika leka).

Budući da se IgG1 izlučuje u majčino mleko, treba doneti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili lečenje sarilumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i dobrobit lečenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju sarilumaba na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da lek utiče na plodnost mužjaka ili ženki (videti deo Pretklinički podaci o bezbednosti leka iz Sažetka karakteristika leka).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Kevzara ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva zabeležena kod primene leka Kevzara u kliničkim ispitivanjima bila su neutropenija, povišene vrednosti ALT-a, eritem na mestu injiciranja, infekcije gornjih disajnih puteva i infekcije mokraćnih puteva. Najčešće ozbiljno neželjeno dejstvo bile su infekcije (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka Kevzara u kombinaciji sa DMARD-ovima ocenjivala se na osnovu podataka iz sedam kliničkih ispitivanja, od kojih su dva bila kontrolisana placebom, a uključivala su 2887 pacijenata (populacija za ocenu dugoročne bezbednosti). Od tih pacijenata njih 2170 je primalo lek Kevzara tokom najmanje 24 nedelje, njih 1546 tokom najmanje 48 nedelja, njih 1020 tokom najmanje 96 nedelja, a njih 624 tokom najmanje 144 nedelje.

Učestalost neželjenih dejstava navedenih u nastavku definisana je kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10\ 000$). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjena dejstva u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima

Klasa organskog sistema	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Infekcije i infestacije	često	infekcija gornjih disajnih puteva
		infekcija mokraćnih puteva
		nazofaringitis
		oralni herpes
Poremećaji krvi i limfnog sistema	veoma često	neutropenija
	često	trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i ishrane	često	hiperholesterolemija
		hipertrigliceridemija
Hepatobilijarni poremećaji	često	povišene vrednosti transaminaza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	često	eritem na mestu injiciranja
		pruritus na mestu injiciranja

Opis odabranih neželjenih reakcija

Infekcije

Stopa infekcija u placebom kontrolisanoj populaciji iznosila je 84,5 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala lek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 81,0 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala lek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove te 75,1 događaj na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo + DMARD-ove. Najčešće prijavljene infekcije (5 – 7% pacijenata) bile su infekcije gornjih disajnih puteva, infekcije mokraćnih puteva i nazofaringitis. Stopa ozbiljnih infekcija iznosila je 4,3 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala lek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 3,0 događaja na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala lek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove odnosno 3,1 događaj na 100 pacijent-godina u grupi koja je primala placebo + DMARD-ove.

Stopa infekcija u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove iznosila je 57,3, a stopa ozbiljnih infekcija 3,4 događaja na 100 pacijent-godina.

Najčešće primećene ozbiljne infekcije uključivale su pneumoniju i celulitis. Prijavljeni su slučajevi oportunističke infekcije (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ukupne stope infekcija i ozbiljnih infekcija u populaciji lečenoj monoterapijom lekom Kevzara bile su u skladu sa stopama zabeleženim u populaciji koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove.

Gastrointestinalna perforacija

Gastrointestinalnu (GI) perforaciju je u placebom kontrolisanoj populaciji doživeo jedan pacijent koji je primao lek Kevzara (0,11 događaja na 100 pacijent-godina). Stopa GI perforacija u populaciji za

ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove iznosila je 0,14 događaja na 100 pacijent-godina.

Slučajevi gastrointestinalne perforacije prvenstveno su prijavljeni kao komplikacija divertikulitisa, a uključivali su perforaciju i apsces u donjem delu sistema za varenje. Većina pacijenata kod kojih je došlo do gastrointestinalnih perforacija istovremeno je uzimala nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), kortikosteroide ili metotreksat. Doprinos tih istovremeno primenjenih lekova razvoju gastrointestinalnih perforacija u odnosu na lek Kevzara nije poznat (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U populaciji koja je primala monoterapiju lekom Kevzara nije prijavljen nijedan slučaj gastrointestinalne perforacije.

Reakcije preosetljivosti

Udeo pacijenata koji su prekinuli lečenje zbog reakcija preosetljivosti u placebo kontrolisanoj populaciji bio je veći među pacijentima lečenima lekom Kevzara (0,9% u grupi koja je primala dozu od 200 mg i 0,5% u onoj koja je primala dozu od 150 mg) nego među onima koji su primali placebo (0,2%). Stope prekida lečenja zbog preosetljivosti u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bile su u skladu sa onima zabeleženim u placebo kontrolisanoj populaciji. U placebo kontrolisanoj populaciji, ozbiljna neželjena dejstva u vidu reakcija preosetljivosti prijavljena su u 0,2% pacijenata lečenih lekom Kevzara u dozi od 200 mg svake 2 nedelje + DMARD-om, ali ni kod jednog pacijenta lečenog lekom Kevzara u dozi od 150 mg svake 2 nedelje + DMARD-om.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja u placebo kontrolisanoj populaciji prijavljene su kod 9,5% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg, 8% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 150 mg i kod 1,4% pacijenata koji su primali placebo. Kod većine pacijenata su te reakcije na mestu injiciranja (uključujući eritem i pruritus) bile blage. Dva pacijenta koja su primala lek Kevzara (0,2%) prekinula su lečenje zbog reakcija na mestu injiciranja.

Odstupanja u laboratorijskim vrednostima

Da bi se omogućila direktna komparacija učestalosti odstupanja u laboratorijskim vrednostima kod primene placeba i aktivnog leka, upotrebljeni su podaci prikupljeni od 0. do 12. nedelje, jer u tom razdoblju pacijenti nisu smeli da pređu sa placeba na lek Kevzara.

Broj neutrofila

Pad broja neutrofila ispod $1 \times 10^9/L$ zabeležen je kod 6,4% i 3,6% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove, dok kod pacijenata koji su primali placebo + DMARD-ove nije zabeležen nijedan takav slučaj. Pad broja neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/L$ zabeležen je kod 0,8% odnosno 0,6% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove. Kod pacijenata sa smanjenim apsolutnim brojem neutrofila (ABN), prilagođavanje režima lečenja, kao što je privremeni prekid primene ili smanjenje doze leka Kevzara, dovela je do porasta ili normalizacije ABN-a (videti deo Doziranje i način primene). Pad ABN-a nije bio povezan sa višom incidencom infekcija, uključujući ozbiljne infekcije.

Primećeni brojevi neutrofila u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD i onoj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bili su u skladu sa onim zabeleženim u placebo kontrolisanoj populaciji (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Broj trombocita

Pad broja trombocita ispod $100 \times 10^3/mikrolitru$ zabeležen je u 1,2% i 0,6% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg odnosno 150 mg + DMARD-ove, dok kod pacijenata koji su primali placebo + DMARD-ove nije zabeležen nijedan takav slučaj.

Primećeni brojevi trombocita u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD i onoj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bili su u skladu sa onim koji su primećeni u placebo kontrolisanoj populaciji.

Nije bilo događaja krvarenja povezanih sa padom broja trombocita.

Enzimi jetre

Odstupanja u vrednostima enzima jetre sažeto su prikazana u Tabeli 2. Kod pacijenata sa povišenim vrednostima enzima jetre, prilagođavanje režima lečenja, kao što je privremeni prekid primene ili smanjenje doze leka Kevzara, dovelo je do smanjenja ili normalizacije vrednosti enzima jetre (videti deo Doziranje i način primene). Ta povišenja nisu bila povezana sa klinički značajnim porastom vrednosti direktnog bilirubina niti sa kliničkim dokazima hepatitisa ili insuficijencije jetre (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tabela 2: Incidenca odstupanja u vrednostima enzima jetre u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima

	Placebo + DMARD N = 661	Kevzara 150 mg + DMARD N = 660	Kevzara 200 mg + DMARD N = 661	Kevzara u monoterapiji (bilo koja doza) N = 467
AST				
> 3 x GGN – 5 x GGN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
> 5 x GGN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALT				
> 3 x GGN – 5 x GGN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
> 5 x GGN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

Lipidi

Lipidni parametri (LDL, HDL i trigliceridi) su u placebom kontrolisanoj populaciji prvi put ocenjeni 4 nedelje nakon početka lečenja lekom Kevzara + DMARD-ovima. Srednja vrednost LDL-a do 4. nedelje porasla je za 14 mg/dL, srednja vrednost triglicerida za 23 mg/dL, a srednja vrednost HDL-a za 3 mg/dL. Nakon 4. nedelje nije primećen dodatni porast tih vrednosti. Nije bilo značajnih razlika između doza.

Primećene vrednosti lipidnih parametara u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bile su u skladu sa onim primećenim u placebom kontrolisanoj populaciji.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, Kevzara može imati imunogeno delovanje.

U placebom kontrolisanoj populaciji je 4,0% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove, 5,6% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove i 2,0% pacijenata koji su primali placebo + DMARD-ove imalo je pozitivan nalaz testa na antitela na lek. Pozitivni odgovori u testu na neutrališuća antitela utvrđeni su kod 1,0%, 1,6% i 0,2% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg, lek Kevzara u dozi od 150 mg odnosno placebo.

Opažanja u populaciji koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bila su u skladu sa onim u populaciji koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove.

Nastanak antitela na lek može uticati na farmakokinetiku leka Kevzara. Nije primećena korelacija između nastanka antitela na lek i gubitka efikasnosti ili nastanka neželjenih dejstava.

Detekcija imunog odgovora uveliko zavisi od osetljivosti i specifičnosti korišćenih testova i uslova u kojima se testiranje sprovodi. Zbog toga poređenje incidence antitela na lek Kevzara sa incidencom antitela na druge lekove može navesti na pogrešan trag.

Maligniteti

Stopa malignih bolesti u placebom kontrolisanoj populaciji bila je jednaka nezavisno od toga jesu li pacijenti primali lek Kevzara + DMARD-ove ili placebo + DMARD-ove (1,0 događaj na 100 pacijent-godina).

Stope malignih bolesti u populaciji za ocenu dugoročne bezbednosti koja je primala lek Kevzara + DMARD-ove i onoj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bile su u skladu sa stopama primećenima u placebom kontrolisanoj populaciji (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju lekom Kevzara. Ne postoji specifično lečenje za predoziranje lekom Kevzara. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo pratiti pacijenta i lečiti ga simptomatski i po potrebi uvesti suportivnu terapiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

L-histidin/L-histidin-monohidrochlorid-monohidrat;
L-arginin-hidrochlorid;
saharoza;
polisorbat 20;
voda za injekcije.

Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

2 godine.

Nakon što se izvadi iz frižidera, lek Kevzara se mora primeniti u narednih 14 dana pa se ne sme čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjeni injekcioni špric čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Priroda i sadržaj pakovanja

Lek sadrži 1,14 mL rastvora u špricu (staklo tipa 1) sa pričvršćenom iglom od nerđajućeg čelika i elastomerskim čepom klipa.

Unutrašnje pakovanje:

Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL

Napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu ima poklopac za iglu napravljen od stiren-butadienskog elastomera, i opremljen je belim polistirenskim potiskivačem klipa i svetlonarandžastim polipropilenskim obodom za prste.

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL

Napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu ima poklopac za iglu napravljen od stiren-butadienskog elastomera, i opremljen je belim polistirenskim potiskivačem klipa i tamnonarandžastim polipropilenskim obodom za prste.

Spoljašnje pakovanje:

Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona šprica za jednokratnu upotrebu i uputstvo za lek.

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona šprica za jednokratnu upotrebu i uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Napunjeni injekcioni špric treba pregledati pre upotrebe. Rastvor se ne sme upotrebiti ako je mutan, ako je promenio boju, ako sadrži čestice ili ako bilo koji deo šprica izgleda oštećeno.

Nakon što se napunjeni injekcioni špric izvadi iz frižidera, treba sačekati da se ugrije na sobnu temperaturu (< 25°C) pre nego što se lek Kevzara injicira.

Detaljna uputstva za primenu leka Kevzara u napunjenom injekcionom špricu navedena su u Uputstvu za lek.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima. Nakon primene, napunjeni injekcioni špric treba odložiti u neprobojan kontejner i ukloniti u skladu sa nacionalnim propisima. Kontejner se ne sme reciklirati. Kontejner treba čuvati van vidokruga i domašaja dece.