

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti deo 4.8.

1. IME LEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kevzara, 150 mg/ 1,14 mL

Jedan jednodozni napunjeni injekcioni špric sadrži 150 mg sarilumaba u 1,14 mL rastvora (131,6 mg/mL)

Kevzara, 200 mg/ 1,14 mL

Jedan jednodozni napunjeni injekcioni špric sadrži 200 mg sarilumaba u 1,14 mL rastvora (175 mg/mL)

Sarilumab je humano monoklonsko antitelo selektivno za receptor interleukina-6 (IL-6), koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Bistra, bezbojan do bledo žut sterilni rastvor, čiji pH iznosi približno 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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 5.1).

4.2. 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 lečenje lekom Kevzara kod pacijenta sa niskim brojem neutrofila, tj. apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od $2 \times 10^9/L$.

Ne preporučuje se započinjanje lečenje lekom Kevzara kod pacijenta kod kojih je broj trombocita manji od 150×10^3 /mikrolitarlitru.

Preporučeno prilagođavanje doze u slučaju neutropenije, trombocitopenije ili povišenih vrednosti enzima jetre (videti delove 4.4 i 4.8):

Nizak apsolutni broj neutrofila (videti deo 5.1)	
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 $\times 10^3$/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 5.2).

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 4.4).

Starije osobe:

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata starijih od 65 godina (videti deo 4.4).

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 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u delu 6.1.
Aktivne, teške infekcije (videti deo 4.4).

4.4. 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 4.2 i 4.8). 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 razmotrite rizike i koristi 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 4.8). 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 4.2.
- S obzirom na farmakodinamiku promena ABN-a, kada se razmatra prilagođavanje doze u obzir treba uzeti rezultate dobijene na kraju intervala doziranja (videti deo 5.1).

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 4.8).

- 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 4.2.

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 4.8). 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 lečenja lekom Kevzara kod pacijenata sa povišenim vrednostima transaminaza, ALT-a ili AST-a više od 1,5 x GGN. Kod pacijenata kod kojih ALT poraste više od 5 x GGN potrebno je prekinuti lečenje lekom Kevzara (videti deo 4.2).

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 4.2.

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 4.8).

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 4.8).

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 4.8).

Reakcije preosetljivosti

Kod lečenja lekom Kevzara prijavljene su reakcije preosetljivosti (videti deo 4.8). 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 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se lečenje lekom Kevzara kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili oštećenjem funkcije jetre (videti delove 4.2 i 4.8).

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 4.5).

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.

4.5. 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 nivoe 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 5.2). Interakcija između sarilumaba i supstrata drugih CYP enzima (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) nije ispitivana.

4.6. 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 5.3).

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 5.3).

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 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. 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 4.4).

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 4.4).

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 4.4).

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 placebom 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 placebom 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 placebom 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 4.2). 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 placebom kontrolisanoj populaciji (videti deo 4.4).

Broj trombocita

Pad broja trombocita ispod $100 \times 10^3/\text{mikrolitru}$ 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 onaj koja je primala monoterapiju lekom Kevzara bili su u skladu sa onim koji su primećeni u placebom 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 4.2). Ta povišenja nisu bila povezana sa klinički značajnim porastom vrednosti direktnog bilirubina niti sa kliničkim dokazima hepatitisa ili insuficijencije jetre (videti deo 4.4).

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 onaj 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 4.4).

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

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi, inhibitori interleukina

ATC šifra: L04AC14

Mehanizam dejstva

Sarilumab je humano monoklonsko antitelo (IgG1 podtipa) koje se specifično vezuje i za slobodne i za IL-6 receptore (IL-6*Ralfa*) vezane za membranu i inhibira signalizaciju putem IL-6, u koju su uključeni i svuda prisutni prenosilac signala glikoprotein 130 (gp130) kao i prenosilac signala i aktivator transkripcije-3 (engl. *signal transducer and activator of transcription-3*, STAT-3),

U funkcionalnim testovima na ljudskim ćelijama sarilumab je uspeo da blokira signalizaciju putem IL-6 (koja se meri kao inhibicija STAT-3) isključivo u prisutnosti IL-6.

IL-6 je pleiotropni citokin koji stimuliše različite ćelijske odgovore, kao što su proliferacija, diferencijacija, preživljavanje i apoptoza, i može da aktivira i hepatocite da otpuštaju proteine akutne faze, uključujući C-reaktivni protein (CRP) i serumski amiloid A. Pacijenti sa reumatoidnim artritismom imaju povišene vrednosti IL-6 u sinovijalnoj tečnosti, koje imaju važnu ulogu u patološkoj inflamaciji i propadanju zglobova, koji su karakteristični za RA. IL-6 učestvuje u različitim fiziološkim procesima kao što su migracija i aktivacija T-ćelija, B-ćelija, monocita i osteoklasta i tako dovodi do sistemske inflamacije, inflamacije sinovijalne tečnosti i koštane erozije kod pacijenata sa RA.

Aktivnost sarilumaba u smanjenju inflamacije povezana je sa laboratorijskim promenama poput pada ABN-

a i porasta vrednosti lipida (videti deo 4.4).

Farmakodinamsko dejstvo

Nakon supkutane (s.c.) primene jedne doze sarilumaba od 200 mg i 150 mg kod pacijenata sa RA primećen je brz pad vrednosti CRP-a. Te su se vrednosti snizile na normalne već 4 dana nakon početka lečenja. Nakon primene jedne doze sarilumaba kod pacijenata sa RA, najniža vrednost (nadir) ABN-a zabeležena je između 3. i 4. dana, a nakon toga se počela vraćati prema početnoj vrednosti (videti deo 4.4). Lečenje sarilumabom snizilo je vrednosti fibrinogena i serumskog amiloida A, a povisilo vrednosti hemoglobina i serumskog albumina.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Kevzara procenjivani su u tri randomizovane, dvostruko slepe, kontrolisane, multicentrične studije (MOBILITY i TARGET su placebom kontrolisane studije, a MONARCH je studija u kojoj je kontrolna grupa uzimala aktivni lek) sprovedene kod pacijenata starijih od 18 godina sa umerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa dijagnostikovanog prema kriterijumima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR).

Pacijenti su na početku ispitivanja imali najmanje 8 bolnih i 6 otečenih zglobova.

Placebom kontrolisane studije

U studiji MOBILITY učestvovalo je 1197 pacijenata sa RA koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na MTX. Pacijenti su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg, lek Kevzara u dozi od 150 mg ili placebo svake 2 nedelje, istovremeno sa MTX-om. Primarni parametri praćenja bili su udeo pacijenata koji su postigli odgovor ACR20 u 24. nedelji, promene indeksa onesposobljenosti prema upitniku za ocenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, HAQ-DI) od početka ispitivanja do 16. nedelje kao i promena ukupnog rezultata prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove skale (engl. *van der Heijde-modified Total Sharp Score*, mTSS) od početka ispitivanja do 52. nedelje.

U TARGET studiji učestvovalo je 546 pacijenata sa RA koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na jedan ili više antagonista TNF- α ili koji nisu podnosili takve lekove. Pacijenti su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg, lek Kevzara u dozi od 150 mg ili placebo svake 2 nedelje, istovremeno sa konvencionalnim DMARD-ovima (kDMARD). Primarni parametri praćenja bili su udeo pacijenata koji su postigli odgovor ACR20 u 24. nedelji kao i promene HAQ-DI rezultata od početka ispitivanja do 12. nedelje.

Klinički odgovor

Procenti pacijenata lečenih lekom Kevzara + DMARD-ovima koji su postigli odgovore ACR20, ACR50 i ACR70 u studijama MOBILITY i TARGET prikazani su u Tabeli 3. U obe studije su pacijenti koji su lečeni lekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + DMARD-ovima svake 2 nedelje imali više stope odgovora ACR20, ACR50 i ACR70 u 24. nedelji nego pacijenti koji su primali placebo. Ti odgovori su se održali tokom 3 godine lečenja u otvorenom nastavku studije.

U studiji MOBILITY, veći deo pacijenata lečenih lekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg svake dve nedelje plus MTX-om nego onih koji su primali placebo + MTX je u 52. nedelji ostvario remisiju, koja se definisala kao indeks aktivnosti bolesti prema vrednosti C-reaktivnog proteina (engl. *Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein*, DAS28-CRP) < 2,6. Rezultati u 24. nedelji TARGET studije bili su slični onim u 52. nedelji studije MOBILITY (videti Tabelu 3).

Tabela 3: Klinički odgovor u 12., 24. i 52. nedelji u placebom kontrolisanim studijama MOBILITY I TARGET

	Procenat pacijenata	
	MOBILITY	TARGET
	Pacijenti sa nedovoljno dobrim odgovorom na MTX	Pacijenti sa nedovoljno dobrim odgovorom na inhibitore TNF-a

	Placebo + MTX N = 398	Kevzara 150 mg + MTX N = 400	Kevzara 200 mg + MTX N = 399	Placebo + kDMARD* N = 181	Kevzara 150 mg + kDMARD* N = 181	Kevzara 200 mg + kDMARD* N = 184
12. nedelja						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 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%
24. nedelja						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 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%
52. nedelja						
Remisija prema DAS28-CRP rezultatu (< 2,6)	8,5%	††† 31,0%	††† 34,1%	NP§	NP§	NP§
ACR20	31,7%	††† 53,5%	††† 58,6%			
ACR50	18,1%	††† 40,0%	††† 42,9%			
ACR70	9,0%	††† 24,8%	††† 26,8%			
Značajan klinički odgovor¶	3,0%	††† 12,8%	††† 14,8%			

*kDMARD-ovi u studiji TARGET uključivali su MTX, sulfasalazin, leflunomid i hidroksiklorokin

† p-vrednost < 0,01 za razliku u odnosu na placebo

†† p-vrednost < 0,001 za razliku u odnosu na placebo

††† p-vrednost < 0,0001 za razliku u odnosu na placebo

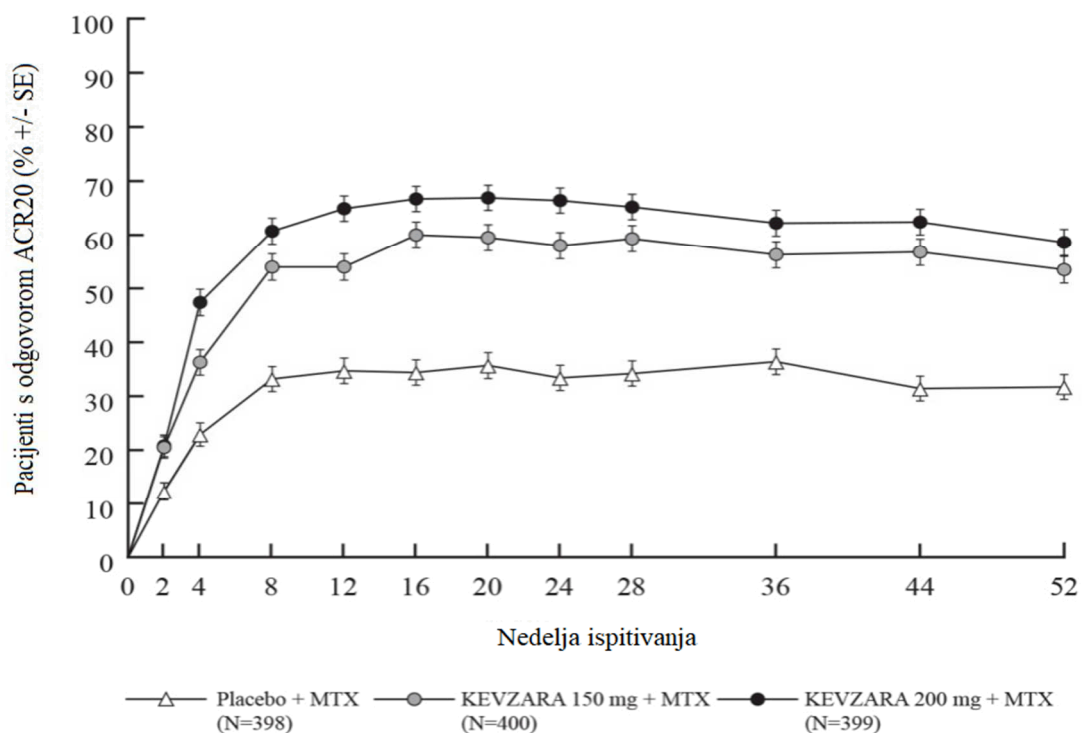
‡ Primarni parametri praćenja

§ NP = nije primenljivo, jer je ispitivanje TARGET trajalo 24 nedelje

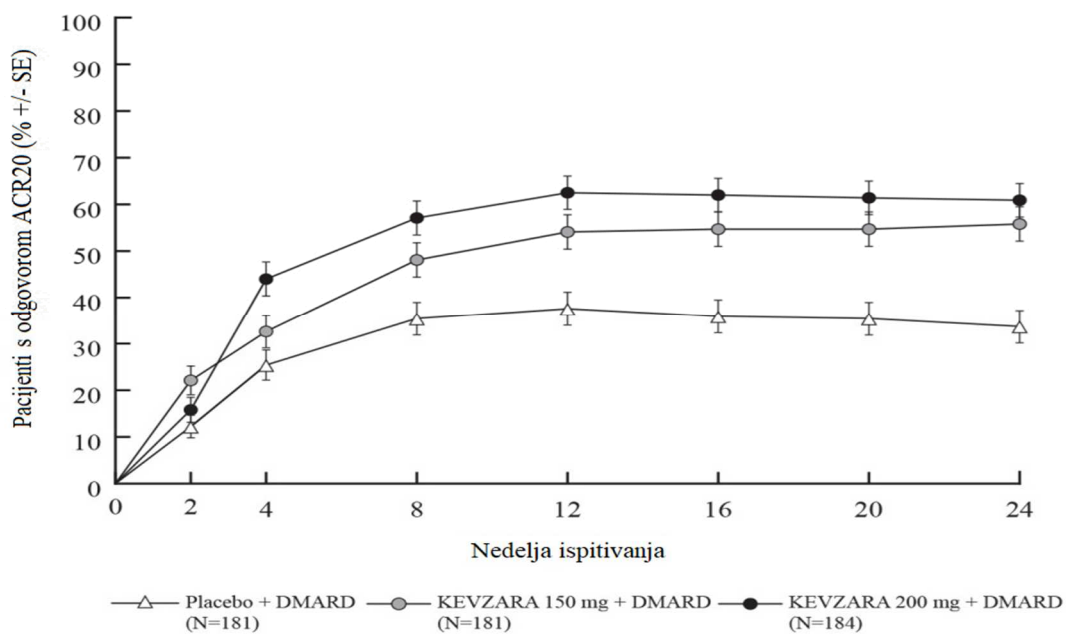
¶ Značajan klinički odgovor = ACR70 kroz najmanje 24 uzastopna nedelje tokom razdoblja od 52 nedelje

I u studiji MOBILITY i u studiji TARGET primećene su više stope odgovora ACR20 unutar 2 nedelje u poređenju sa placebom, a održale su se tokom ceelog trajanja studije (videti Sliku 1 i Sliku 2).

Slika 1: Procenat odgovora ACR20 prema poseti u studiji MOBILITY



Slika 2: Procenat odgovora ACR20 prema poseti u studiji TARGET



Rezultati za komponente ACR odgovora u 24. nedelji studija MOBILITY i TARGET prikazani su u Tabeli 4. Rezultati u 52. nedelji studije MOBILITY bili su slični onima u 24. nedelji studije TARGET

Tabela 4: Srednje vrednosti smanjenja rezultata za komponente ACR odgovora od početka studije do 24. nedelje

Komponenta (raspon)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	KEVZARA 150 mg svake 2 nedelje + MTX (N = 400)	KEVZARA 200 mg svake 2 nedelje + MTX (N = 399)	Placebo + kDMARD (N = 181)	KEVZARA 150 mg svake 2 nedelje + kDMARD (N = 181)	KEVZARA 200 mg svake 2 nedelje + kDMARD (N = 184)
Bolni zglobovi (0 – 68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Otečeni zglobovi (0 – 66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
VAS rezultat za bol[†] (0 – 100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
VAS rezultat prema opštoj oceni lekara[‡] (0 – 100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
VAS rezultat prema opštoj oceni pacijenta[‡] (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 ^{†††}

[‡] Vizualna analogna skala

[†] p-vrednost < 0,01 za razliku u odnosu na placebo

^{††} p-vrednost < 0,001 za razliku u odnosu na placebo

^{†††} p-vrednost < 0,0001 za razliku u odnosu na placebo

Radiološki odgovor

U studiji MOBILITY, strukturno oštećenje zglobova ocenjivalo se radiološki, a izraženo je kao promena rezultata prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove skale (mTSS) i njegovih pojedinačnih komponenti, stepena erozije i stepena suženja zglobnog prostora u 52. nedelji. Rendgenski snimki šaka i stopala izrađeni su na početku studije, u 24. nedelji i u 52. nedelji, a nezavisno su ih ocenjivala najmanje dva dobro edukovana radiologa koja nisu znala o kojoj se lečenoj grupi i kojoj poseti radi.

Obe doze leka Kevzara + MTX-a bile su superiorne placebo + MTX-u s obzirom na promenu početnog mTSS rezultata u 24. i 52. nedelji (videti Tabelu 5). Prijavljeno je manje pogoršanje rezultata i za eroziju i za suženje zglobnog prostora u 24. i 52. nedelji u grupama lečenima sarilumabom nego u grupi koja je primala placebo.

Lečenje lekom Kevzara + MTX-om bilo je povezano sa značajno manjom radiološkom progresijom strukturnog oštećenja nego primena placeba. Izostanak progresije strukturnog oštećenja (definisano kao promena ukupnog rezultata prema Sharpovoj skali za 0 ili manje bodova) u 52. nedelji zabeležen je kod 55,6% pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg i 47,8% onih koji su primali lek Kevzara u

dozi od 150 mg, u poređenju sa 38,7% pacijenata koji su primali placebo.

Lečenje lekom Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + MTX-om inhibiralo je progresiju strukturnog oštećenja u 52. nedelji za 91% odnosno 68% u poređenju sa placebo + MTX-om.

Efikasnost sarilumaba u kombinaciji sa DMARD-ovima s obzirom na inhibiciju radiološke progresije, koja se ocenjivala kao deo primarnog parametra praćenja isoda u 52. nedelji studije MOBILITY, održala se do tri godine nakon početka lečenja.

Tabela 5: Srednja vrednost radiološke promene od početka studije do 24. nedelje i 52. nedelje u studiji MOBILITY

	MOBILITY		
	Pacijenti sa nedovoljno dobrim odgovorom na MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	Kevzara 150 mg svake 2 nedelje + MTX (N = 400)	Kevzara 200 mg svake 2 nedelje + MTX (N = 399)
Srednja vrednost promene u 24. nedelji			
Rezultat prema modifikovanoj Sharpovoj skali (mTSS)	1,22	0,54 [†]	0,13 ^{††}
Rezultat za eroziju (0 – 280)	0,68	0,26 [†]	0,02 ^{††}
Rezultat za suženje zglobnog prostora	0,54	0,28	0,12 [†]
Srednja vrednost promene u 52. nedelji			
Rezultat prema modifikovanoj Sharpovoj skali (mTSS)[‡]	2,78	0,90 ^{††}	0,25 ^{††}
Rezultat za eroziju (0 – 280)	1,46	0,42 ^{††}	0,05 ^{††}
Rezultat za suženje zglobnog prostora	1,32	0,47 [†]	0,20 ^{††}

[†] p-vrednost < 0,001

^{††} p-vrednost < 0,0001

[‡] Primarni parametar praćenja ishoda

Odgovor fizičke funkcije

U studijama MOBILITY i TARGET fizička funkcija i onesposobljenost ocenjivani su na osnovu indeksa onesposobljenosti prema upitniku za ocenu zdravstvenog stanja (HAQ-DI). Kod pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg ili 150 mg + DMARD-ove svake 2 nedelje zabeleženo je veće poboljšanje fizičke funkcije od početka studije do 16. nedelje (MOBILITY) odnosno 12. nedelje (TARGET) nego uz placebo.

U studiji MOBILITY zabeleženo je značajno poboljšanje fizičke funkcije prema HAQ-DI rezultatu u 16. nedelji u odnosu na placebo (-0,58 uz lek Kevzara 200 mg + MTX, -0,54 uz lek Kevzara 150 mg + MTX i -0,30 uz placebo + MTX svake 2 nedelje). U studiji TARGET zabeleženo je značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata u 12. nedelji u odnosu na placebo (-0,49 uz lek Kevzara 200 mg + DMARD-ove, -0,50 uz lek Kevzara 150 mg + DMARD-ove i -0,29 uz placebo + DMARD-ove svaka 2 nedelje).

U studiji MOBILITY poboljšanje fizičke funkcije prema HAQ-DI rezultatu održalo se do 52. nedelje (-0,75 uz lek Kevzara 200 mg + MTX, -0,71 uz lek Kevzara 150 mg + MTX i -0,46 uz placebo + MTX).

Pacijenti lečeni lekom Kevzara + MTX-om (47,6% onih u grupi koja je primala dozu od 200 mg i 47,0% onih u grupi koja je primala dozu od 150 mg) ostvarili su klinički značajno poboljšanje HAQ-DI rezultata (promena početnog rezultata za $\geq 0,3$ jedinice) u 52. nedelji, u poređenju sa 26,1% pacijenata koji su primali placebo + MTX.

Ishodi koje su prijavljivali pacijenti

Opšti zdravstveni status ocenjivao se kratkim upitnikom o zdravlju (engl. *Short Form*, SF-36). U ispitivanjima MOBILITY i TARGET, kod pacijenata koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg +

DMARD-ove svake dve nedelje i onih koji su primali lek Kevzara u dozi od 150 mg + DMARD-ove svake dve nedelje zabeleženo je veće poboljšanje zbirne komponente fizičkog zdravlja (engl. *physical component summary*, PCS) nego kod pacijenata koji su primali placebo + DMARD-ove, bez pogoršanja zbirne komponente mentalnog zdravlja (engl. *mental component summary*, MCS) u 24. nedelji. Pacijenti koji su primali lek Kevzara u dozi od 200 mg + DMARD-ove prijavili su veće poboljšanje u domenama fizičke funkcije, ograničenja zbog fizičkih tegoba, telesnog bola, percepcije opšteg zdravstvenog stanja, vitalnosti, društvene funkcije i mentalnog zdravlja nego oni koji su primali placebo.

Umor se ocenjivao prema skali za umor iz upitnika za funkcionalnu ocenu terapije za hroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT). U studijama MOBILITY i TARGET, kod pacijenata koji su primali sarilumab u dozi od 200 mg + DMARD-ove svake dve nedelje i onih koji su primali sarilumab u dozi od 150 mg + DMARD-ove svake dve nedelje primećeno je veće poboljšanje od početne vrednosti nego kod pacijenata koji su primali placebo + DMARD-ove.

Studija kontrolisano aktivnim uporednim lekom

MONARCH je bila 24-nedeljna randomizovana, dvostruko slepa, dvostruko maskirana studija u kojoj se monoterapija lekom Kevzara u dozi od 200 mg upoređivala sa monoterapijom adalimumabom u dozi od 40 mg supkutano svake dve nedelje kod 369 pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivnog RA koji nisu bili pogodni za lečenje MTX-om, uključujući pacijente koji nisu podnosili MTX ili na njega nisu dovoljno dobro odgovorili.

Lek Kevzara u dozi od 200 mg pokazala se superiornom adalimumabu u dozi od 40 mg s obzirom na smanjenje aktivnosti bolesti i poboljšanje fizičke funkcije, a uz nju je i više pacijenata ostvarilo kliničku remisiju tokom 24 nedelje (videti Tabelu 6)

Tabela 6: Rezultati efikasnosti iz studije MONARCH

	Adalimumab 40 mg svake 2 nedelje (N=185)	Kevzara 200 mg svake 2 nedelje (N=184)
DAS28-ESR (primarni parametar praćenja ishoda) p-vrednost naspram adalimumaba	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
Remisija prema DAS28-ESR rezultatu (< 2,6), n (%) p-vrednost naspram adalimumaba	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
Odgovor ACR20, n (%) p-vrednost naspram adalimumaba	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
Odgovor ACR50, n (%) p-vrednost naspram adalimumaba	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
Odgovor ACR70, n (%) p-vrednost naspram adalimumaba	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
HAQ-DI p-vrednost naspram adalimumaba	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

*Uključuje pacijente kojima je zbog nedovoljno dobrog odgovora povećana učestalost primene adalimumaba na 40 mg svake nedelje

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Kevzara (sarilumaba) u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje hroničnog idiopatskog artritisa (uključujući reumatoidni artritis, spondiloartritis, psorijazni artritis i juvenilni idiopatski artritis) (videti deo 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika sarilumaba okarakterisana je kod 2186 pacijenata sa RA lečenih sarilumabom, od kojih je 751 pacijent primao dozu od 150 mg, a 891 dozu od 200 mg supkutano svake dve nedelje tokom do 52 nedelje.

Resorpcija

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize procenjuje se da apsolutna bioraspoloživost sarilumaba nakon supkutane injekcije iznosi 80%. Medijana t_{max} nakon jednokratne supkutane doze opažena je nakon 2 do 4 dana. Nakon višekratne primene doze od 150 mg do 200 mg svake dve nedelje, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 12 do 16 nedelja, uz 2 do 3 puta veću akumulaciju u poređenju sa onom nakon izlaganja jednokratnoj dozi.

Uz režim doziranja 150 mg svake dve nedelje, procenjene srednje vrednosti (\pm standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) površine ispod krive -PIK (engl. *area under the curve*), C_{min} i C_{max} sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 210 ± 115 mg.dan/L, $6,95 \pm 7,60$ mg/L odnosno $20,4 \pm 8,27$ mg/L.

Uz režim lečenja dozom od 200 mg svake dve nedelje, procenjena srednja vrednost (\pm SD) PIK-a, C_{min} i C_{max} sarilumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 396 ± 194 mg.dan/L, $16,7 \pm 13,5$ mg/L odnosno $35,4 \pm 13,9$ mg/L.

U ispitivanju upotrebljivosti, izloženost sarilumabu nakon primene doze od 200 mg dva puta nedeljno bila je neznatno viša ($C_{max} + 24-34\%$, $PIK_{(0-2w)} + 7-21\%$) kada se koristio napunjen pen u poređenju sa napunjenom špicem.

Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata s RA iznosio je 8,3 L.

Biotransformacija

Put metabolizma sarilumaba nije okarakterisan. Budući da je sarilumab monoklonsko antitelo, očekuje se da će se kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

Eliminacija

Sarilumab se uporedo eliminiše linearnim i nelinearnim putevima. Pri visokim koncentracijama se eliminacija odvija pretežno linearnim, nesaturabilnim, proteolitičkim putem, dok pri nižim koncentracijama preovladava nelinearna, saturabilna eliminacija posredovana ciljnim mestom. Zbog tih uporednih puteva eliminacije početni poluživot leka iznosi 8 do 10 dana, a u stanju dinamičke ravnoteže efektivni poluživot je procenjen na 21 dan.

Nakon poslednje doze sarilumaba od 150 mg ili 200 mg primenjene u stanju dinamičke ravnoteže, medijana vremena do nemerljive koncentracije iznosi 30 odnosno 49 dana. Monoklonska antitela ne eliminišu se ni putem bubrega ni putem jetre.

Linearnost/nelinearnost

Kod pacijenata sa RA primećeno je povećanje farmakokinetičke izloženosti koje je bilo veće od povećanja proporcionalnog dozi. U stanju dinamičke ravnoteže, nakon povećanja doze sa 150 na 200 mg svake dve nedelje (doza povećana 1,33 puta) izloženost leku tokom intervala doziranja, merena na osnovu PIK-a, se udvostručila.

Interakcije sa supstratima enzima CYP450

Simvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i transportera OATP1B1. Nedelju dana nakon supkutane primene jedne doze sarilumaba od 200 mg kod 17 pacijenata sa RA izloženost simvastatinu smanjila se za 45%, a izloženost simvastatinskoj kiselini za 36% (videti deo 4.5).

Posebne populacije

Starost, pol, etničko poreklo i telesna masa

Populacione farmakokinetičke analize sprovedene kod odraslih pacijenata sa RA (starosti od 18 do 88 godina; 14% pacijenta bilo je starosti iznad 65 godina) pokazala su da starost, pol i rasa nisu značajno uticali na farmakokinetiku sarilumaba.

Telesna masa uticala je na farmakokinetiku sarilumaba. Kod pacijenata veće telesne mase (> 100 kg) bile su efikasne i doza od 150 mg i ona od 200 mg; međutim, pacijenti telesne mase > 100 kg ostvarili su veću terapijsku korist uz dozu od 200 mg.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije sprovedeno formalno ispitivanje efekta oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku sarilumaba. Blago do umereno oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na farmakokinetiku sarilumaba. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu se ispitivali.

Oštećenje funkcije jetre

Nije sprovedeno formalno ispitivanje učinka oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku sarilumaba (videti deo 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu studije toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nisu sprovedena dugoročna ispitivanja na životinjama kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal sarilumaba. Većina dokaza za inhibiciju IL-6R α uglavnom ukazuje na protitumorsko dejstvo posredovano većim brojem mehanizama, koji prvenstveno uključuju inhibiciju STAT-3. Ispitivanja sarilumaba *in vitro* i *in vivo* na humanim tumorskim ćelijskim linijama pokazala su inhibiciju aktivacije STAT-3 i inhibiciju rasta tumora u životinjskim ksenotransplantacijskim modelima humanih tumora.

Ispitivanja uticaja na plodnost sprovedena na mužjacima i ženka miševa uz pomoć mišjeg zamenskog antitela na mišji IL-6R α nisu pokazala štetna dejstva na plodnost.

U proširenom ispitivanju toksičnih efekata na prenatalni i postnatalni razvoj, skotne ženke makaki majmuna primale su sarilumab intravenski jedanput nedeljno, od rane gestacije do prirodnog okota (približno 21 nedelja). Izloženost majke nivoima koje su bile približno 83 puta veće od izloženosti kod ljudi (utvrđene na temelju AUC-a) nakon supkutane primene doza od 200 mg svake 2 nedelje nije imala nikakvih štetnih efekata na majku ni zametak/plod. Sarilumab nije uticao ni na očuvanje skotnosti ni na mladunčad, kod koje se do mesec dana nakon okota sprovodila ocena tjelesne mase i parametara funkcionalnog ili morfološkog razvoja (uključujući ocene razvoja kostura), imunofenotipizacija limfocita iz periferne krvi i ocena mikroskopskih parametara. Sarilumab je bio prisutan u serumu mladunčadi do mesec dana. Nije se ispitivalo izlučivanje sarilumaba u mleko ženki makaki majmuna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

L-histidin/L-histidin-monohidrohlorid-monohidrat;
L-arginin-hidrohlorid;
saharoza;
polisorbat 20;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. 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.

6.4. 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.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD,

Beograd - Novi Beograd, Španskih boraca 3/VI

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.