

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kevzara 150 mg solution injectable en seringue préremplie

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

Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

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

Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par des professionnels de santé ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la PR. Les patients doivent recevoir la carte patient.

Posologie

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

En cas de neutropénie, de thrombopénie ou d'élévation des enzymes hépatiques, une réduction de la posologie de 200 mg toutes les 2 semaines à 150 mg toutes les 2 semaines est recommandée.

Modification de la posologie :

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

L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de neutrophiles bas, c'est-à-dire un nombre absolu de neutrophiles (NAN) inférieur à 2 000/mm³.

L'instauration d'un traitement par le sarilumab n'est pas recommandée chez les patients présentant un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mm³.

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

Nombre absolu de neutrophiles bas (voir rubrique 5.1)	
Paramètre biologique (cellules/mm³)	Recommandation
NAN supérieur à 1000	Conserver la posologie du sarilumab existante.
NAN entre 500 et 1 000	Interrompre le traitement par le sarilumab jusqu'à ce que la valeur soit > 1 000/mm ³ . Le traitement par le sarilumab peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
NAN inférieure à 500	Arrêter le traitement par le sarilumab.

Nombre de plaquettes bas	
Paramètre biologique (cellules x 10³/mm³)	Recommandation
Entre 50 et 100	Interrompre le traitement par le sarilumab jusqu'à ce que la valeur soit > 100 x 10 ³ /mm ³ . Le traitement par le sarilumab peut ensuite être repris à une posologie de 150 mg toutes les 2 semaines, puis ensuite être augmenté à 200 mg toutes les 2 semaines en fonction de l'état clinique.
Inférieure à 50	Après confirmation par des examens répétés, arrêter le traitement par le sarilumab.

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

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une injection du sarilumab, si l'oubli est constaté dans les 3 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement. L'injection suivante devra être réalisée à la date initialement prévue.

Si l'oubli est de 4 jours ou plus, l'injection devra être réalisée à la date prévue de l'injection suivante sans doubler la dose.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Utilisation par voie sous-cutanée.

L'intégralité du contenu (1,14 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être administrée par injection sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés (abdomen, cuisse et partie supérieure du bras) doivent être alternés à chaque injection. Ne pas injecter le sarilumab dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Infections graves

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

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

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

Le traitement par le sarilumab doit être interrompu si le patient développe une infection grave ou une infection opportuniste.

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

Des infections graves et parfois fatales dues à des bactéries, des mycobactéries, des pathogènes fongiques, des virus ou d'autres pathogènes opportunistes ont été rapportées chez des patients recevant des immunosuppresseurs dont le sarilumab pour le traitement de la PR. Parmi les infections graves les plus fréquemment observées avec le sarilumab figurent les pneumonies et la cellulite (voir rubrique 4.8). Parmi les infections opportunistes rapportées avec le sarilumab figurent la tuberculose, la candidose et la pneumocystose. Dans des cas isolés, des patients ont eu des infections disséminées plutôt que localisées. Ils étaient souvent sous immunosuppresseurs comme le MTX ou les corticostéroïdes qui, en plus de leur PR, sont susceptibles de les prédisposer à des infections.

Tuberculose

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

Les patients ayant une tuberculose latente ou active doivent recevoir un traitement antituberculeux standard avant l'instauration du traitement. Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant l'instauration du traitement chez les patients ayant un antécédent de tuberculose latente ou active et dont on ne peut garantir qu'ils aient été traités de manière appropriée, et chez les patients dont le test de dépistage est négatif mais qui présentent des facteurs de risque de tuberculose. Pour le traitement antituberculeux, il peut être approprié de consulter un spécialiste

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

Réactivation virale

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

Paramètres biologiques

Nombre de neutrophiles

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

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

Nombre de plaquettes

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

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

Enzymes hépatiques

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

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

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

Anomalies lipidiques

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

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

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

Perforation gastro-intestinale et diverticulite

Des cas de perforation gastro-intestinale et de diverticulite ont été rapportés en association avec le sarilumab. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients présentant ou non une diverticulite. La prudence doit s'imposer dans l'utilisation du sarilumab chez les patients ayant un antécédent d'ulcération digestive ou de diverticulite. Les patients présentant des signes abdominaux d'apparition récente, tels qu'une douleur persistante associée à de la fièvre doivent rapidement faire l'objet d'une évaluation (voir rubrique 4.8).

Affections malignes

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Insuffisance hépatique

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

Vaccinations

L'administration concomitante de vaccins vivants ou vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par le sarilumab, la sécurité clinique n'ayant pas été établie. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'une infection par des personnes ayant reçu un vaccin vivant à des patients traités par le sarilumab. Avant de débiter le traitement, il est recommandé d'effectuer toutes les vaccinations nécessaires conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. L'intervalle à respecter entre une vaccination par un vaccin vivant et l'instauration du traitement doit être conforme aux recommandations vaccinales en vigueur concernant les médicaments immunosuppresseurs (voir rubrique 4.5).

Risque cardio-vasculaire

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

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

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

Plusieurs études *in vitro* et un nombre limité d'études *in vivo* chez l'homme ont montré que les cytokines et les modulateurs des cytokines pouvaient influencer l'expression et l'activité d'enzymes spécifiques du cytochrome P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4). Ainsi, la

pharmacocinétique des médicaments co-administrés métabolisés par ces enzymes peut être altérée. Des taux élevés d'interleukine-6 (IL-6) notamment chez les patients atteints de PR sont susceptibles de diminuer l'activité des CYP, et d'augmenter ainsi les concentrations de médicaments, comparé à des sujets sans PR. Le blocage de la voie de signalisation IL-6 par les inhibiteurs des IL-6R α comme le sarilumab est susceptible de supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 et de rétablir l'activité des CYP, conduisant ainsi à une modification des concentrations de médicaments.

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

La prudence s'impose chez les patients débutant un traitement par le sarilumab associé à un autre traitement métabolisé par le CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux ou statines) (voir rubrique 5.2). Etant donné que le sarilumab peut supprimer l'effet inhibiteur de l'IL-6 sur le CYP3A4, restaurant ainsi son activité, il en résulte une diminution de l'exposition et de l'activité des substrats du CYP3A4. L'interaction du sarilumab avec les médicaments métabolisés par d'autres CYP (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : neutropénies (14,2%), infections des voies aériennes supérieures (7,1%), augmentation des ALAT (6,8%), infections des voies urinaires (5,7%) et érythème au site d'injection (5,3%). Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les infections (2,9%) (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

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

Tableau 2 : Effets Indésirables

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

Description de certains effets indésirables

Infections

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

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

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

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

Perforation gastro-intestinale

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions au site d'injection

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

Anomalies des paramètres biologiques

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

Nombre de neutrophiles

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

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

Nombre de plaquettes

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

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

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

Enzymes hépatiques

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

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

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

Lipides

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

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

Immunogénicité

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

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

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

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

La détection d'une réponse immunitaire est très dépendante de la sensibilité et de la spécificité des méthodes de dosage utilisées et des conditions d'analyse. C'est pourquoi, comparer l'incidence des anticorps sur le sarilumab avec l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres médicaments, peut induire en erreur.

Affections malignes

Dans la population contrôlée versus placebo, des affections malignes sont survenues avec une fréquence identique chez les patients recevant sarilumab + DMARDs et chez ceux recevant placebo + DMARDs (1,0 événement pour 100 patients-années).

Dans la population étudiée pour la sécurité à long terme sarilumab+ DMARDs et la population recevant sarilumab en monothérapie, la fréquence de survenue des affections malignes a été cohérente avec celle observée dans la population contrôlée versus placebo (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope qui stimule des réponses cellulaires diverses telles que prolifération, différenciation, survie et apoptose, et peut activer les hépatocytes qui libèrent des protéines de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C réactive (CRP) et le sérum amyloïde A. Des taux élevés d'IL-6 ont été retrouvés dans le liquide synovial des patients atteints de PR et jouent un rôle important à la fois dans l'inflammation et dans la destruction articulaire caractéristiques de la PR. L'IL-6 est impliquée dans divers processus physiologiques comme la

migration et l'activation des cellules T, B, monocytes et ostéoclastes, entraînant une inflammation systémique, une inflammation synoviale et une érosion osseuse chez les patients atteints de PR.

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité clinique

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

Études contrôlées versus placebo

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

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

Réponse clinique

Les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 chez les patients traités par sarilumab + DMARDs dans MOBILITY et TARGET sont présentés dans le Tableau 4. Dans ces deux études, les taux de réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à la semaine 24 chez les patients traités par sarilumab 200 mg + DMARDs ou sarilumab 150 mg + DMARDs toutes les 2 semaines étaient supérieurs à ceux des patients recevant le placebo. Ces taux de réponse se sont maintenus pendant 3 ans dans une étude d'extension en ouvert.

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

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

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

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

[†] p < 0,01 pour la différence versus placebo

^{††} p < 0,001 pour la différence versus placebo

^{†††} p < 0,0001 pour la différence versus placebo

[‡] Critère d'évaluation principal

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

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

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

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

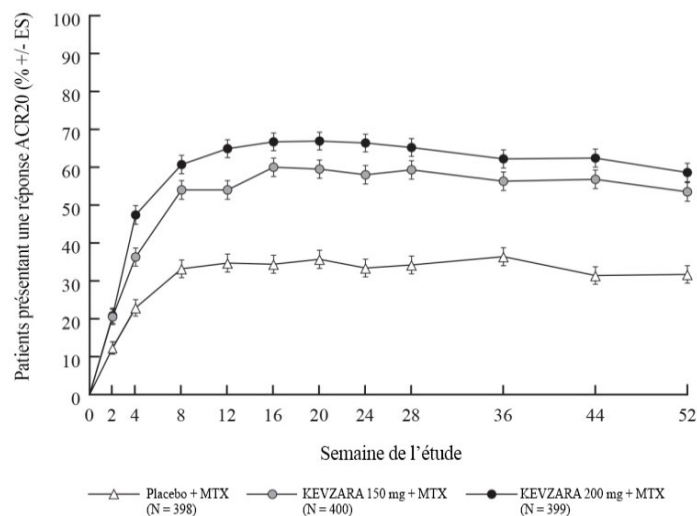
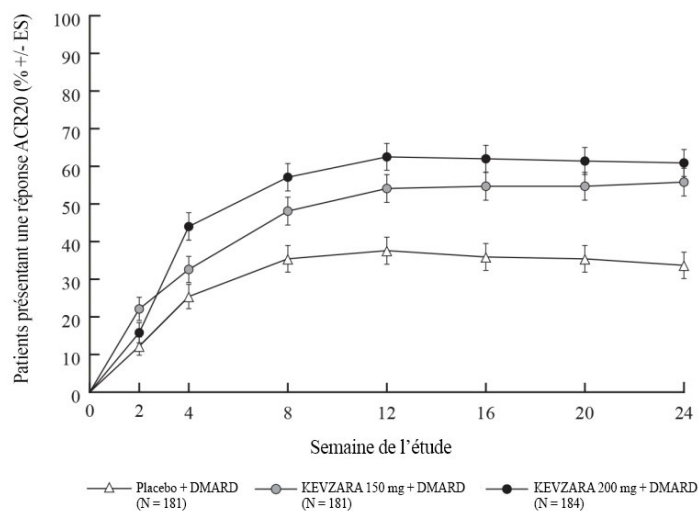


Figure 2 : Réponse ACR20 par visite dans l'étude TARGET



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

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

Composant (min-max)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	Sarilumab 150 mg 1x/2s* + MTX (N = 400)	Sarilumab 200 mg 1x/2s* + MTX (N = 399)	Placebo + DMARDs conventionnels (N = 181)	Sarilumab 150 mg 1x/2s* + DMARDs conventionnels (N = 181)	Sarilumab 200 mg 1x/2s* + DMARDs conventionnels (N = 184)
Articulations douloureuses (0-68)	-14,38	-19,25 ^{†††}	-19,00 ^{†††}	-17,18	-17,30 [†]	-20,58 ^{†††}
Articulations gonflées (0-66)	-8,70	-11,84 ^{†††}	-12,43 ^{†††}	-12,12	-13,04 ^{††}	-14,03 ^{†††}
EVA de la douleur [†] (0-100 mm)	-19,43	-30,75 ^{†††}	-34,35 ^{†††}	-27,65	-36,28 ^{††}	-39,60 ^{†††}
EVA globale par le médecin [‡] (0-100 mm)	-32,04	-40,69 ^{†††}	-42,65 ^{†††}	-39,44	-45,09 ^{†††}	-48,08 ^{†††}
EVA globale par le patient [‡] (0-100 mm)	-19,55	-30,41 ^{†††}	-35,07 ^{†††}	-28,06	-33,88 ^{††}	-37,36 ^{†††}
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62 ^{†††}	-0,64 ^{†††}	-0,52	-0,60 [†]	-0,69 ^{††}
CRP	-0,14	-13,63 ^{†††}	-18,04 ^{†††}	-5,21	-13,11 ^{†††}	-29,06 ^{†††}

* 1x/2s = toutes les 2 semaines

[‡] Échelle visuelle analogique

[†] p < 0,01 pour la différence versus placebo

^{††} p < 0,001 pour la différence versus placebo

^{†††} p < 0,0001 pour la différence versus placebo

Réponse radiographique

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

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

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

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

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

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

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

* 1x/2s = toutes les 2 semaines

[†] p < 0,001

^{††} p < 0,0001

[‡] Critère d'évaluation principal

Réponse relative au score physique de qualité de vie

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

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

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

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

Critères d'évaluation rapportés par les patients (PRO)

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

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

Étude contrôlée versus comparateur actif

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kevzara (sarilumab) dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une arthrite chronique idiopathique (dont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite,

l'arthrite psoriasique et l'arthrite chronique juvénile idiopathique) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

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

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

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

Dans une étude d'utilisation, l'exposition au sarilumab après 200 mg toutes les 2 semaines a été légèrement supérieure (C_{max} +24-34%, $ASC_{(0-2s)}$ +7-21%) avec l'utilisation d'un stylo pré-rempli qu'avec une seringue préremplie.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP450

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

Populations spéciales

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel

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

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

Dans une étude de toxicité avancée sur le développement pré- et postnatal, des guenons *Cynomolgus* gravides ont reçu une dose de sarilumab une fois par semaine par voie intraveineuse du début de la gestation à la naissance naturelle (environ 21 semaines). L'exposition maternelle, qui s'élevait jusqu'à environ 83 fois l'exposition humaine, révélée par l'ASC après des injections sous-cutanées à la dose de 200 mg toutes les 2 semaines, n'a eu aucun effet sur la mère, l'embryon ou le fœtus. Le sarilumab n'a eu aucun effet sur le maintien de la grossesse ni sur les nouveau-nés, tels qu'évalués jusqu'à

1 mois après la naissance sur le plan du poids corporel, des paramètres de développement fonctionnel ou morphologique y compris des mesures du squelette, de l'immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique et des observations microscopiques. Le sarilumab a été détecté dans le sérum chez les nouveau-nés jusqu'à 1 mois. L'excrétion du sarilumab dans le lait des guenons *Cynomolgus* n'a pas été étudiée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Arginine
Polysorbate 20
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Seringue préremplie 150 mg :

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

Seringue préremplie 200 mg :

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

Stylo prérempli 150 mg :

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

Stylo prérempli 200 mg :

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

Présentations :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE
LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA SUBSTANCE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
12144
United States

Sanofi Chimie
9 quai Jules Guesde
94403 Vitry-sur-Seine Cedex
France

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Sanofi Winthrop Industrie
Boulevard Industriel, Zone Industrielle,
Le Trait, 76580,
France

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brueningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Germany

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de Kevzara dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format de la carte patient incluant le plan de communication, les modalités de distribution et les autres aspects du programme avec l'autorité nationale compétente.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'assurer que dans chaque état membre dans lequel Kevzara est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Kevzara ont accès à la carte patient.

La carte patient doit contenir les messages essentiels suivants :

- Un message d'alerte mentionnant que le patient a été traité par Kevzara, destiné aux professionnels de santé amenés à tout moment à prendre en charge le patient, y compris dans des conditions d'urgence.
- Que le traitement par Kevzara peut augmenter le risque d'infections graves, de neutropénie et de perforation intestinale.
- Apprendre au patient à reconnaître les signes et symptômes d'une infection grave ou de perforation intestinale afin de solliciter un avis médical immédiatement le cas échéant.
- Coordonnées du médecin prescripteur de Kevzara.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable
1 seringue préremplie
2 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/009 1 seringue préremplie
EU/1/17/1196/001 2 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR BOITE MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

Boite multiple : 6 (3 conditionnements de 2) seringues préremplies.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée

Réservé à un usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/002 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR sans la Blue Box – 2 SERINGUES PRÉREMPLIES (BOITE MULTIPLE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

2 seringues préremplies. Élément d'une boîte multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée

Réservé à un usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Date de sortie du réfrigérateur :/..../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/002 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEVZARA 150 mg injection
sarilumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,14 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable
1 seringue préremplie
2 seringues préremplies

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/010 1 seringue préremplie
EU/1/17/1196/003 2 seringues préremplies

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR BOITE MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

Boite multiple : 6 (3 conditionnements de 2) seringues préremplies.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/004 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR sans la Blue Box – 2 SERINGUES PRÉREMPLIES (BOITE MULTIPLE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en seringue préremplie
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

2 seringues préremplies. Élément d'une boîte multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée

Réservé à un usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/004 6 seringues préremplies (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEVZARA 200 mg injection
sarilumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,14 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable
1 stylo prérempli
2 stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/011 1 stylo prérempli
EU/1/17/1196/005 2 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR BOITE MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

Boite multiple : 6 (3 conditionnements de 2) stylos préremplis.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée

Réservé à un usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/006 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR sans la Blue Box - 2 STYLOS PRÉREMPLIS (BOITE MULTIPLE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

2 stylos préremplis. Élément d'une boîte multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/006 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 150 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIES (S) D'ADMINISTRATION

KEVZARA 150 mg injection
sarilumab
Utilisation sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,14 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable
1 stylo prérempli
2 stylos préremplis

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/012 1 stylo prérempli
EU/1/17/1196/007 2 stylos préremplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR BOITE MULTIPLE (AVEC LA BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

Boite multiple : 6 (3 conditionnements de 2) stylos préremplis.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée

Réservé à un usage unique

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/008 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR sans la Blue Box - 2 STYLOS PRÉREMPLIS (BOITE MULTIPLE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KEVZARA 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, arginine, polysorbate 20, saccharose, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

solution injectable

2 stylos préremplis. Élément d'une boîte multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisation sous-cutanée
Réservé à un usage unique
Lire la notice avant utilisation.
Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Date de sortie du réfrigérateur : .../.../...

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1196/008 6 stylos préremplis (3 conditionnements de 2)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

kevzara 200 mg stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KEVZARA 200 mg, injection
sarilumab
Utilisation sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1,14 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie

Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie

sarilumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En complément de cette notice, vous allez recevoir une carte patient contenant des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Kevzara.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kevzara et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kevzara
3. Comment utiliser Kevzara
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kevzara
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kevzara et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Kevzara

Kevzara contient une substance active, le sarilumab. Il s'agit d'un type de protéine appelé anticorps monoclonal.

Dans quels cas Kevzara est-il utilisé

Kevzara est utilisé pour traiter les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère lorsque le traitement antérieur a été insuffisant ou si le traitement n'a pas été bien toléré. Kevzara peut être utilisé seul ou en association avec un autre traitement appelé méthotrexate.

Il peut vous aider à :

- ralentir la destruction ostéo-articulaire,
- améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

Mode d'action de Kevzara

- Kevzara se fixe à une autre protéine appelée récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) et bloque son action.
- L'IL-6 joue un rôle majeur dans les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) comme la douleur, les articulations gonflées, la raideur matinale et la fatigue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kevzara

N'utilisez jamais Kevzara :

- Si vous êtes allergique au sarilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection active sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si :

- Vous avez une infection, quelle qu'elle soit ou si vous êtes souvent sujet à des infections. Kevzara peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, ce qui signifie qu'il peut faciliter l'apparition d'une infection ou aggraver une infection existante.
- Vous avez une tuberculose (TB) ou des symptômes de TB (toux persistante, perte de poids, état amorphe, fièvre légère), ou si vous avez été en contact rapproché avec quelqu'un atteint de TB. Avant de commencer le traitement par Kevzara, votre médecin vérifiera que vous n'avez pas de TB.
- Vous avez eu une hépatite virale ou une autre maladie du foie. Avant que vous n'utilisiez Kevzara, votre médecin procédera à un test sanguin pour vérifier le fonctionnement de votre foie.
- Vous avez eu une diverticulite (maladie du colon) ou un ulcère à l'estomac ou à l'intestin, ou vous avez certains symptômes comme de la fièvre et une douleur à l'estomac (ou abdominale) qui ne disparaît pas.
- Vous avez déjà eu un cancer, quel qu'en soit le type.
- Vous avez été vacciné(e) récemment ou allez bientôt recevoir un vaccin quel qu'il soit.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Kevzara.

Vous devrez effectuer des analyses de sang avant de prendre Kevzara. Ces analyses seront de nouveau effectuées au cours de votre traitement. Elles servent à détecter si vous avez une baisse du nombre de cellules sanguines, des problèmes de foie ou des variations dans votre taux de cholestérol.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Kevzara

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En effet, Kevzara peut avoir un effet sur l'action de certains médicaments, de même que d'autres médicaments peuvent avoir un effet sur l'action de Kevzara.

En particulier, ne prenez pas Kevzara et informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :

- Des médicaments appelés « inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) » (utilisés dans le cadre de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou les cancers).
- D'autres médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Kevzara pouvant avoir un effet sur l'action de certains médicaments, il peut être nécessaire de modifier leur dose. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Kevzara :

- Des statines, pour abaisser le taux de cholestérol.
- Une contraception orale.
- De la théophylline, pour le traitement de l'asthme.
- De la warfarine, pour empêcher le sang de coaguler.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et allaitement

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Kevzara si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

- Ne prenez pas Kevzara si vous êtes enceinte, sauf sur recommandation expresse de votre médecin.
- Les effets de Kevzara sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

- Si vous allaitez, vous devez décider avec votre médecin si vous pouvez prendre Kevzara.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de Kevzara ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous ne vous sentez pas bien sous Kevzara, abstenez-vous de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

3. Comment utiliser Kevzara

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une injection de 200 mg toutes les 2 semaines.

- Votre médecin est susceptible d'ajuster la dose de votre médicament selon les résultats de vos tests sanguins.

Kevzara est administré en injection sous la peau (appelée injection « sous-cutanée »).

Apprendre à utiliser la seringue préremplie

- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter Kevzara. A la suite de ces instructions, Kevzara peut être auto-injecté ou administré par un aidant.
- Veillez à toujours lire attentivement les « Instructions d'utilisation » fournies dans l'emballage.
- Veillez à toujours utiliser la seringue préremplie exactement comme décrit dans les « Instructions d'utilisation ».

Si vous avez utilisé plus de Kevzara que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Kevzara que vous n'auriez dû, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous manquez une dose de Kevzara

Si vous avez manqué la dose depuis 3 jours ou moins :

- Injectez la dose manquée dès que possible ;
- puis injectez la dose suivante à la date prévue.

Si vous avez manqué la dose depuis 4 jours ou plus, injectez la prochaine dose à la date prévue.

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de la date à laquelle vous injectez la prochaine dose, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser Kevzara

N'arrêtez pas d'utiliser Kevzara sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effet indésirable grave

Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que vous avez une **infection** (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10). Les symptômes peuvent comprendre une fièvre, des sueurs ou des frissons.

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Baisse des globules blancs dans les tests sanguins.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infections des sinus ou de la gorge, nez bouché ou qui coule, mal de gorge (infection des voies respiratoires supérieures).
- Infection des voies urinaires.
- Boutons de fièvre (herpès buccal).
- Baisse des plaquettes dans les tests sanguins.
- Cholestérol élevé, triglycérides élevés dans les tests sanguins.
- Anomalie des tests de la fonction du foie.
- Réactions au site d'injection (dont rougeur et démangeaisons).

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection pulmonaire.
- Inflammation des tissus profonds de la peau.
- Diverticulite (maladie affectant l'intestin souvent accompagnée de douleurs à l'estomac (abdominales), nausées et vomissements, fièvre, et constipation, ou plus rarement de diarrhée).

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000):

- Perforation de l'estomac et des intestins (une perforation apparaît dans la paroi des intestins).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kevzara

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

- Ne pas congeler.
- Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Noter la date de sortie du réfrigérateur dans l'espace prévu sur l'emballage.
- Une fois sortie du réfrigérateur ou du sac isotherme, la seringue doit être utilisée sous 14 jours.
- Conserver la seringue dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution dans la seringue est trouble, décolorée ou contient des particules, ou si toute partie de la seringue préremplie apparaît endommagée.

Après utilisation, placer la seringue dans un récipient résistant aux perforations. Tenir le récipient hors de la vue et de la portée des enfants en permanence. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kevzara

- La substance active est le sarilumab.
- Les autres composants sont : arginine, histidine, polysorbate 20, saccharose et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Kevzara et contenu de l'emballage extérieur

Kevzara est une solution injectable transparente, incolore à jaune pâle, présentée dans une seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie contient 1,14 ml de solution, ce qui correspond à une dose unique. Kevzara est disponible en boîte de 1 ou 2 seringues préremplies et en boîte multiple comprenant 3 boîtes, chacune contenant 2 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Kevzara est disponible en seringues préremplies de 150 mg ou 200 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Sanofi Winthrop Industrie
1051 Boulevard Industriel
76580 Le Trait,
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Malta

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Telefon: 0800 04 36 996
Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800 536389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Sanofi S.r.l.
+39. 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

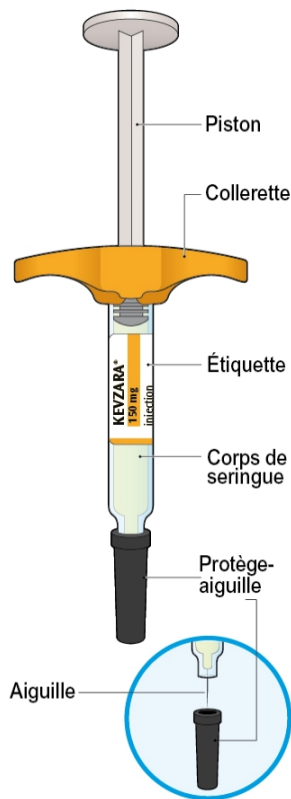
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Kevzara 150 mg, solution injectable en seringue préremplie sarilumab

Instructions d'utilisation

Cette illustration montre les pièces composant la seringue préremplie de Kevzara.



Informations importantes

Ce dispositif est une seringue préremplie unidosée (appelée « la seringue » dans ces instructions). Il contient 150 mg de Kevzara pour une injection sous la peau (injection sous-cutanée) toutes les 2 semaines.

Demandez au professionnel de santé de vous montrer comment utiliser la seringue de manière appropriée avant votre première injection.

À faire

- ✓ Lire attentivement toutes les instructions avant d'utiliser une seringue.
- ✓ Vérifier que vous avez le bon traitement et la bonne dose.
- ✓ Conserver les seringues non utilisées dans l'emballage extérieur d'origine et les conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- ✓ En voyage, conserver l'emballage dans un sac isotherme avec de la glace.
- ✓ Laisser la seringue se réchauffer et atteindre la température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation.
- ✓ Une fois sortie du réfrigérateur ou du sac isotherme, la seringue doit être utilisée sous 14 jours.
- ✓ Tenir la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

À ne pas faire

- X** Ne pas utiliser la seringue si elle est endommagée ou si le protège-aiguille est manquant ou détaché.
- X** Ne retirer le protège-aiguille qu'au dernier moment, juste avant l'injection.
- X** Ne pas toucher l'aiguille.
- X** Ne pas essayer de remettre le protège-aiguille sur la seringue.
- X** Ne pas réutiliser la seringue.
- X** Ne pas congeler ni chauffer la seringue.
- X** Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue doit être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C.
- X** Ne pas exposer la seringue à la lumière directe du soleil.
- X** Ne pas injecter à travers les vêtements.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

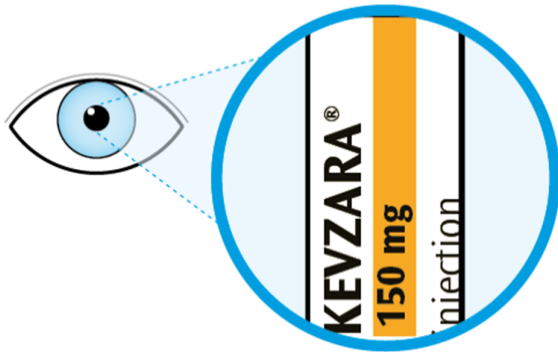
Étape A : Préparer l'injection

1. Préparer le matériel nécessaire sur une surface propre et plane.

- Les éléments nécessaires sont : un tampon imbibé d'alcool, un morceau de coton ou de gaze et un récipient résistant aux perforations.
- Sortir une seringue de l'emballage en la tenant par le milieu du corps de seringue. Laisser la seringue restante dans l'emballage, au réfrigérateur.

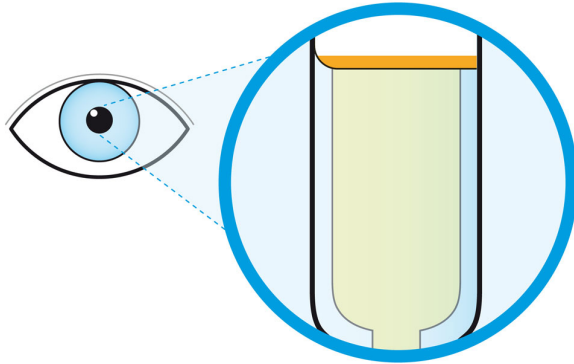
2. Examiner l'étiquette.

- Vérifier qu'il s'agit du bon médicament et de la bonne dose.
- Contrôler la date de péremption (EXP).
- X** Ne pas utiliser la seringue si la date est dépassée.



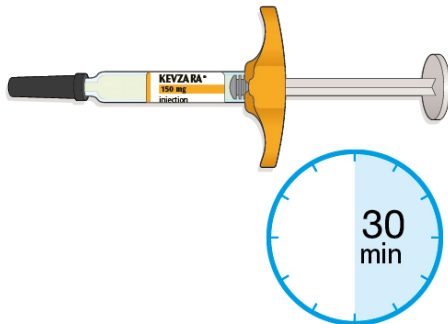
3. Examiner le médicament.

- Vérifier que la solution est transparente et incolore à jaune pâle.
- Il peut y avoir une bulle d'air, ceci est normal.
- ✗ **Ne pas** injecter une solution trouble, décolorée ou contenant des particules.



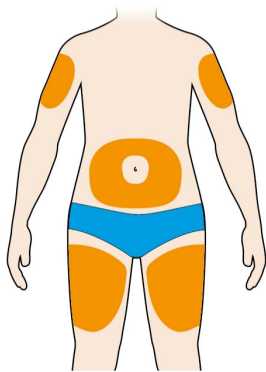
4. Poser la seringue sur une surface plane et attendre au moins 30 minutes qu'elle se réchauffe et atteigne la température ambiante (< 25°C).

- Une solution à température ambiante est susceptible de rendre l'injection plus confortable.
- ✗ **Ne pas** utiliser la seringue si elle se trouve hors du réfrigérateur depuis plus de 14 jours.
- ✗ **Ne pas** chauffer la seringue. La laisser se réchauffer à température ambiante.
- ✗ **Ne pas** exposer la seringue à la lumière directe du soleil.



5. Choisir le site d'injection.

- L'injection peut se faire dans la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une autre personne, elle peut également se faire dans la partie externe du haut du bras.
- Changer de site à chaque nouvelle injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.



● Sites d'injection

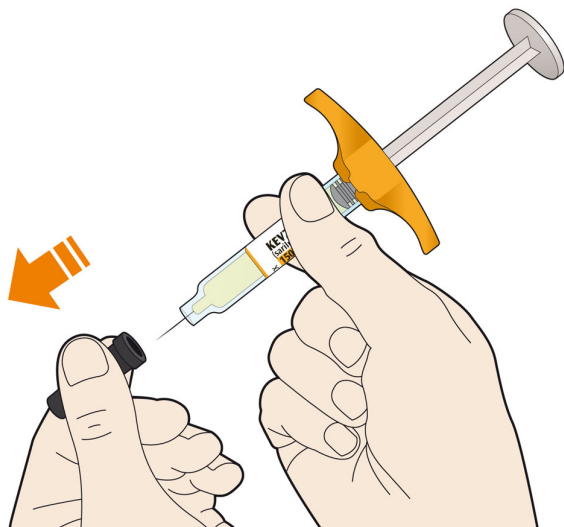
6. Préparer le site d'injection.

- Se laver les mains.
- Nettoyer la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- ✗ **Ne pas** toucher le site d'injection une nouvelle fois avant l'injection.

**Étape B : Effectuer l'injection -Procéder à l'étape B seulement après avoir achevé l'étape A
« Préparer l'injection »**

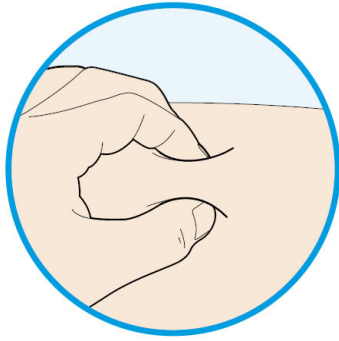
1. Retirer le protège-aiguille.

- Tenir la seringue par le milieu du corps de seringue, l'aiguille dirigée vers l'extérieur.
- Ne pas toucher le piston.
- ✗ **Ne pas** éliminer les bulles d'air éventuellement présentes dans la seringue.
- ✗ **Ne pas** retirer le protège-aiguille avant d'être prêt à injecter.
- ✗ **Ne pas** remettre le protège-aiguille.

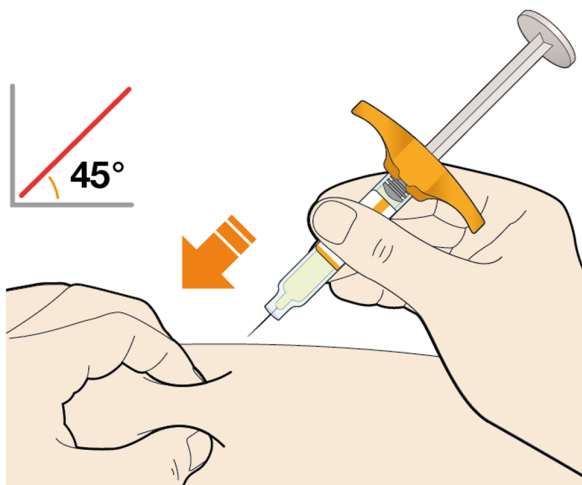


2. **Pincer la peau.**

- Avec le pouce et l'index, pincer la peau au site d'injection pour former un pli.

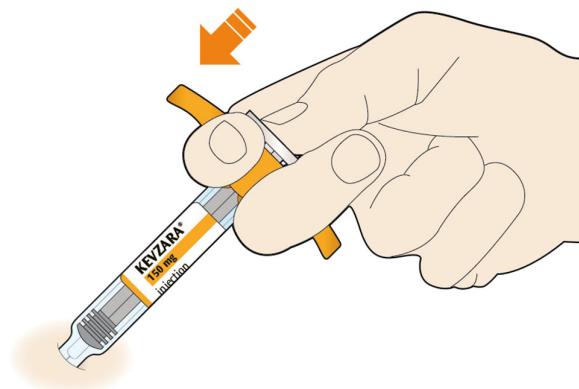


3. **Introduire l'aiguille dans le pli de peau, à un angle d'environ 45°.**



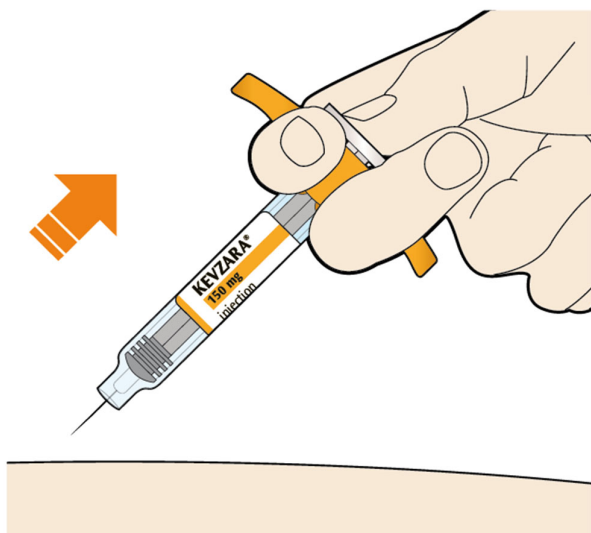
4. **Enfoncer le piston.**

- Enfoncer lentement le piston aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.



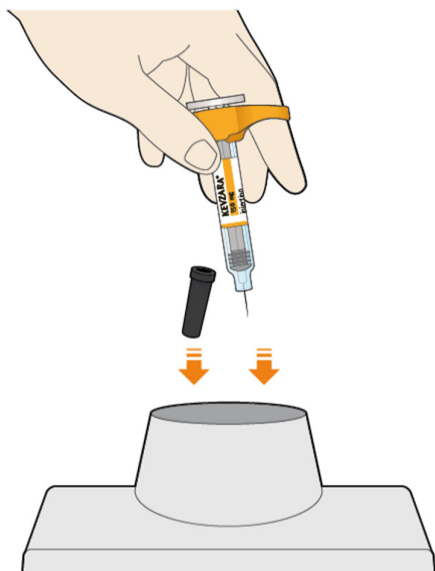
5. **Avant de retirer l'aiguille, vérifier que la seringue est vide.**

- Extraire l'aiguille en conservant le même angle d'inclinaison.
- En cas de saignement, appuyer sur le site avec un morceau de coton ou de gaze.
- ✗ **Ne pas** frotter la peau après l'injection.



6. Placer la seringue usagée et le protège-aiguille dans un récipient résistant aux perforations immédiatement après utilisation.

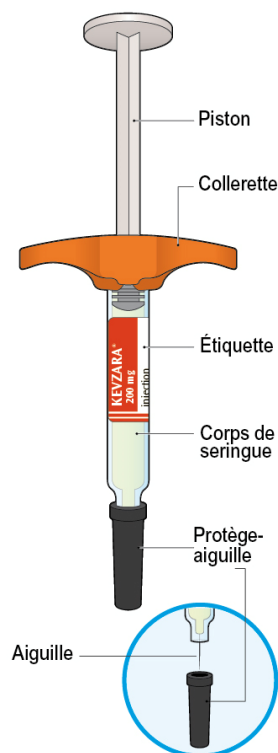
- Tenir le récipient en permanence hors de la vue et de la portée des enfants.
- ✗ **Ne pas** remettre le protège-aiguille.
- ✗ **Ne pas** jeter la seringue usagée avec les ordures ménagères.
- ✗ **Ne pas** jeter le récipient résistant aux perforations usagé avec les ordures ménagères, sauf si la réglementation en vigueur le permet. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.



Kevzara 200 mg, solution injectable en seringue préremplie sarilumab

Instructions d'utilisation

Cette illustration montre les pièces composant la seringue préremplie de Kevzara.



Informations importantes

Ce dispositif est une seringue préremplie unidosée (appelée « la seringue » dans ces instructions). Il contient 200 mg de Kevzara pour une injection sous la peau (injection sous-cutanée) toutes les 2 semaines.

Demandez au professionnel de santé de vous montrer comment utiliser la seringue de manière appropriée avant votre première injection.

À faire

- ✓ Veuillez lire attentivement toutes les instructions avant d'utiliser une seringue.
- ✓ Vérifiez que vous avez le bon traitement et la bonne dose.
- ✓ Conserver les seringues non utilisées dans l'emballage extérieur d'origine et les conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- ✓ En voyage, conserver l'emballage dans un sac isotherme avec de la glace.
- ✓ Laisser la seringue se réchauffer et atteindre la température ambiante pendant au moins 30 minutes avant utilisation.
- ✓ Une fois sortie du réfrigérateur ou du sac isotherme, la seringue doit être utilisée sous 14 jours.
- ✓ Tenir la seringue hors de la vue et de la portée des enfants.

À ne pas faire

- X** Ne pas utiliser la seringue si elle est endommagée ou si le protège-aiguille est manquant ou détaché.
- X** Ne retirer le protège-aiguille qu'au dernier moment, juste avant l'injection.
- X** Ne pas toucher l'aiguille.
- X** Ne pas essayer de remettre le protège-aiguille sur la seringue.
- X** Ne pas réutiliser la seringue.
- X** Ne pas congeler ni chauffer la seringue.
- X** Une fois sortie du réfrigérateur, la seringue doit être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C.
- X** Ne pas exposer la seringue à la lumière directe du soleil.
- X** Ne pas injecter à travers les vêtements.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

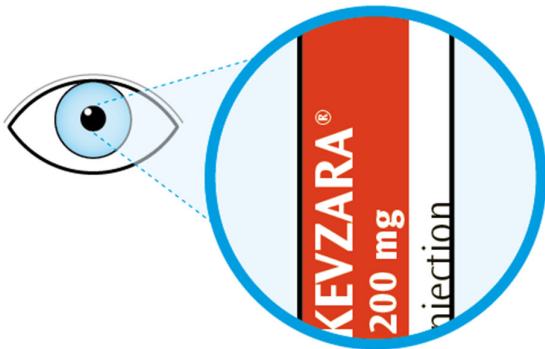
Étape A : Préparer l'injection

1. Préparer le matériel nécessaire sur une surface propre et plane.

- Les éléments nécessaires sont : un tampon imbibé d'alcool, un morceau de coton ou de gaze et un récipient résistant aux perforations.
- Sortir une seringue de l'emballage en la tenant par le milieu du corps de seringue. Laisser la seringue restante dans l'emballage, au réfrigérateur.

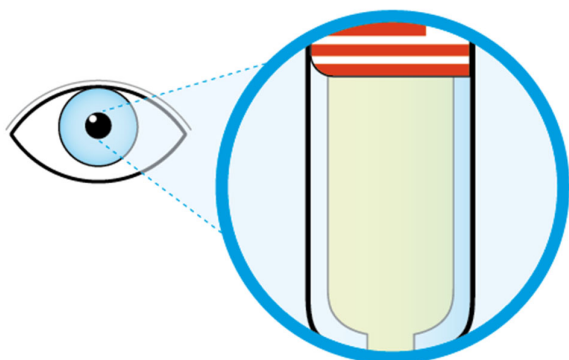
2. Examiner l'étiquette.

- Vérifier qu'il s'agit du bon médicament à la bonne dose.
- Contrôler la date de péremption (EXP).
- X** Ne pas utiliser la seringue si la date est dépassée.



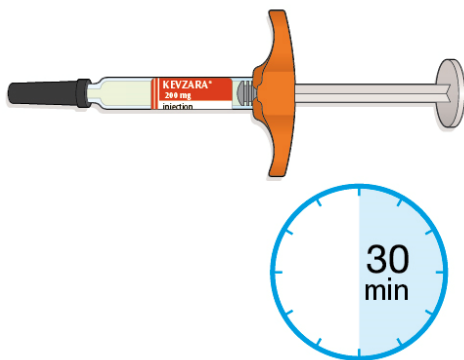
3. Examiner le médicament.

- Vérifier que la solution est transparente et incolore à jaune pâle.
- Il peut y avoir une bulle d'air, ceci est normal.
- X** Ne pas injecter une solution trouble, décolorée ou contenant des particules.



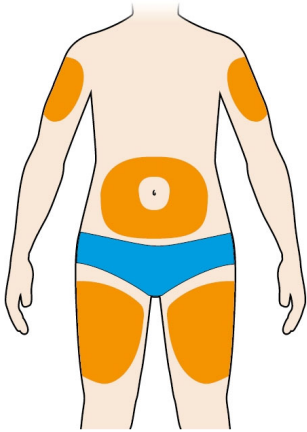
4. Poser la seringue sur une surface plane et attendre au moins 30 minutes qu'elle se réchauffe et atteigne la température ambiante (< 25°C).

- Une solution à température ambiante est susceptible de rendre l'injection plus confortable.
- ✗ **Ne pas** utiliser la seringue si elle se trouve hors du réfrigérateur depuis plus de 14 jours.
- ✗ **Ne pas** chauffer la seringue. La laisser se réchauffer à température ambiante.
- ✗ **Ne pas** exposer la seringue à la lumière solaire directe.



5. Choisir le site d'injection.

- L'injection peut se faire dans la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une autre personne, elle peut également se faire dans la partie externe du haut du bras.
- Changer de site à chaque nouvelle injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.



● Sites d'injection

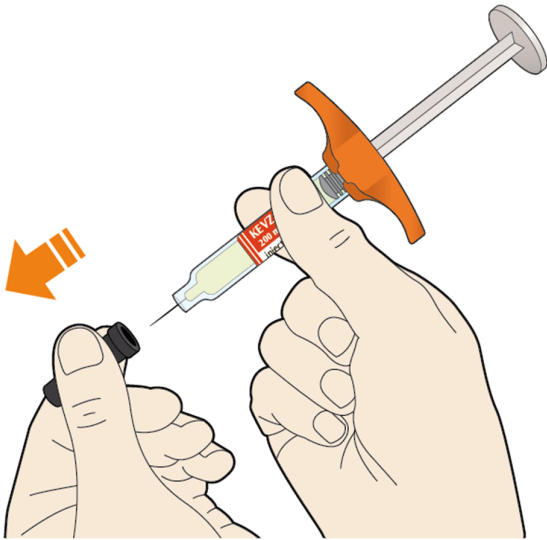
6. Préparer le site d'injection.

- Se laver les mains.
- Nettoyer la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- ✗ **Ne pas** toucher le site d'injection une nouvelle fois avant l'injection.

Étape B : Effectuer l'injection -Procéder à l'étape B seulement après avoir achevé l'étape A « Préparer l'injection »

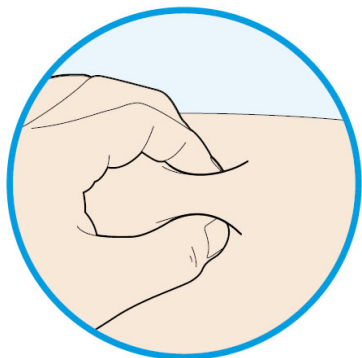
1. Retirer le protège-aiguille.

- Tenir la seringue par le milieu du corps de seringue, l'aiguille dirigée vers l'extérieur.
- Ne pas toucher le piston.
- ✗ **Ne pas** éliminer les bulles d'air éventuellement présentes dans la seringue.
- ✗ **Ne pas** retirer le protège-aiguille avant d'être prêt à injecter.
- ✗ **Ne pas** remettre le protège-aiguille.

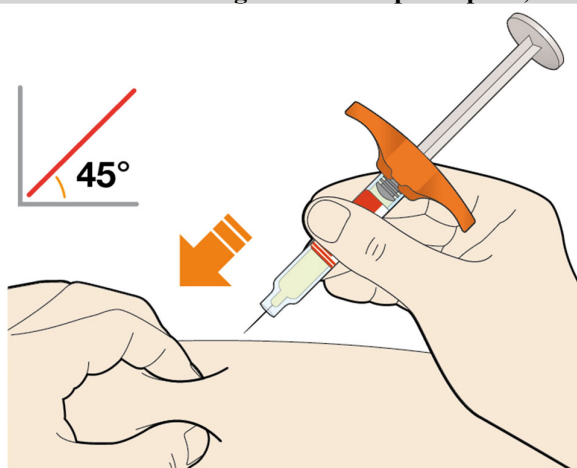


2. Pincer la peau.

- Avec le pouce et l'index, pincer la peau au site d'injection pour former un pli.

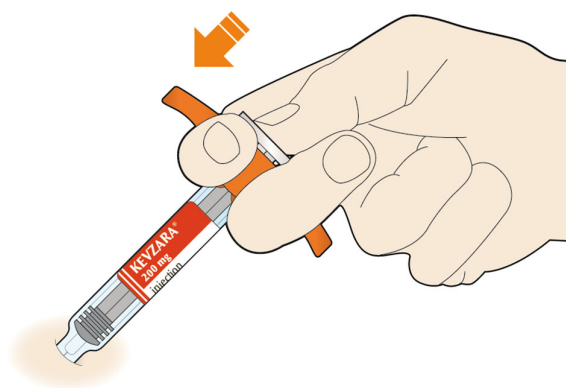


3. Introduire l'aiguille dans le pli de peau, à un angle d'environ 45°.



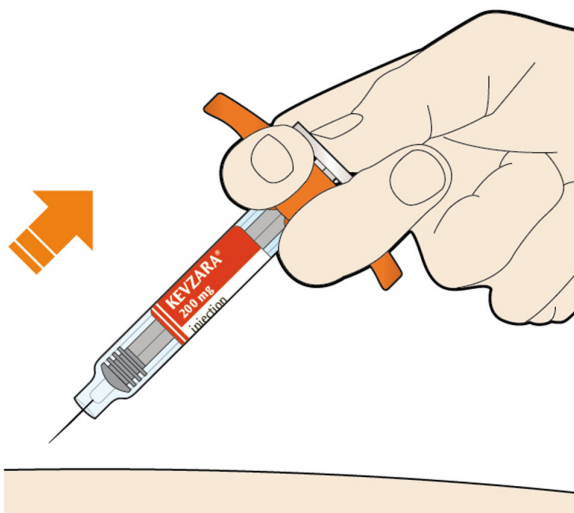
4. Enfonce le piston.

- Enfonce lentement le piston aussi loin que possible jusqu'à ce que la seringue soit vide.



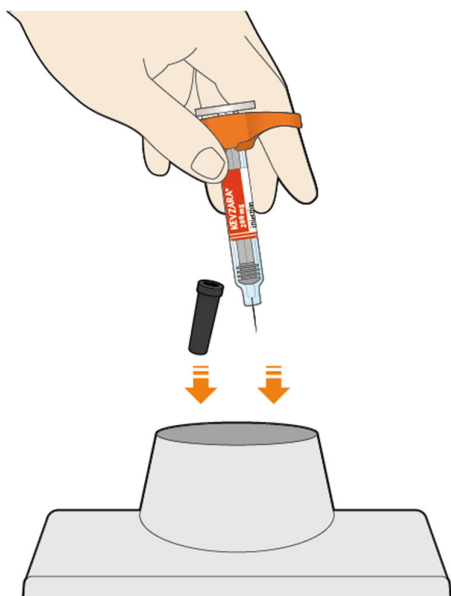
5. Avant de retirer l'aiguille, vérifier que la seringue est vide.

- Extraire l'aiguille en conservant le même angle d'inclinaison.
- En cas de saignement, appuyer sur le site avec un morceau de coton ou de gaze.
- ✗ **Ne pas** frotter la peau après l'injection.



6. Placer la seringue usagée et le protège-aiguille dans un récipient résistant aux perforations immédiatement après utilisation

- Tenir le récipient en permanence hors de la vue et de la portée des enfants.
- ✗ **Ne pas** remettre le protège-aiguille.
- ✗ **Ne pas** jeter la seringue usagée avec les ordures ménagères.
- ✗ **Ne pas** jeter le récipient résistant aux perforations usagé avec les ordures ménagères, sauf si la réglementation en vigueur le permet. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.



Notice : Information du patient

Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli
Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli
sarilumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En complément de cette notice, vous allez recevoir une carte patient contenant des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Kevzara.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kevzara et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kevzara
3. Comment utiliser Kevzara
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kevzara
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kevzara et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Kevzara

Kevzara contient une substance active, le sarilumab. Il s'agit d'un type de protéine appelé anticorps monoclonal.

Dans quels cas Kevzara est-il utilisé

Kevzara est utilisé pour traiter les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère lorsque le traitement antérieur a été insuffisant ou si le traitement n'a pas été bien toléré. Kevzara peut être utilisé seul ou en association avec un autre traitement appelé méthotrexate.

Il peut vous aider à :

- ralentir la destruction ostéo-articulaire,
- améliorer votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes.

Mode d'action de Kevzara

- Kevzara se fixe à une autre protéine appelée récepteur de l'interleukine-6 (IL-6) et bloque son action.
- L'IL-6 joue un rôle majeur dans les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde (PR) comme la douleur, les articulations gonflées, la raideur matinale et la fatigue.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kevzara

N'utilisez jamais Kevzara :

- Si vous êtes allergique au sarilumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez une infection active sévère.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si :

- Vous avez une infection, quelle qu'elle soit ou si vous êtes souvent sujet à des infections. Kevzara peut réduire la capacité de votre organisme à lutter contre les infections, ce qui signifie qu'il peut faciliter l'apparition d'une infection ou aggraver une infection existante.
- Vous avez une tuberculose (TB) ou des symptômes de TB (toux persistante, perte de poids, état amorphe, fièvre légère), ou si vous avez été en contact rapproché avec quelqu'un atteint de TB. Avant de commencer le traitement par Kevzara, votre médecin vérifiera que vous n'avez pas de TB.
- Vous avez eu une hépatite virale ou une autre maladie du foie. Avant que vous n'utilisiez Kevzara, votre médecin procédera à un test sanguin pour vérifier le fonctionnement de votre foie.
- Vous avez eu une diverticulite (maladie du colon) ou un ulcère à l'estomac ou à l'intestin, ou vous avez certains symptômes comme de la fièvre et une douleur à l'estomac (ou abdominale) qui ne disparaît pas.
- Vous avez déjà eu un cancer, quel qu'en soit le type.
- Vous avez été vacciné(e) récemment ou allez bientôt recevoir un vaccin quel qu'il soit.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Kevzara.

Vous devrez effectuer des analyses de sang avant de prendre Kevzara. Ces analyses seront de nouveau effectuées au cours de votre traitement. Elles servent à détecter si vous avez une baisse du nombre de cellules sanguines, des problèmes de foie ou des variations dans votre taux de cholestérol.

Enfants et adolescents

Ne pas utiliser ce médicament chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Kevzara

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. En effet, Kevzara peut avoir un effet sur l'action de certains médicaments, de même que d'autres médicaments peuvent avoir un effet sur l'action de Kevzara.

En particulier, ne prenez pas Kevzara et informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez :

- Des médicaments appelés « inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) » (utilisés dans le cadre de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde ou les cancers).
- D'autres médicaments biologiques utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Kevzara pouvant avoir un effet sur l'action de certains médicaments, il peut être nécessaire de modifier leur dose. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Kevzara :

- Des statines, pour abaisser le taux de cholestérol.
- Une contraception orale.
- De la théophylline, pour le traitement de l'asthme.
- De la warfarine, pour empêcher le sang de coaguler.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse et allaitement

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Kevzara si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse.

- Ne prenez pas Kevzara si vous êtes enceinte, sauf sur recommandation expresse de votre médecin.

- Les effets de Kevzara sur l'enfant à naître ne sont pas connus.
- Si vous allaitez, vous devez décider avec votre médecin si vous pouvez prendre Kevzara.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de Kevzara ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Cependant, si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous ne vous sentez pas bien sous Kevzara, abstenez-vous de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

3. Comment utiliser Kevzara

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une injection de 200 mg toutes les 2 semaines.

- Votre médecin est susceptible d'ajuster la dose de votre médicament selon les résultats de vos tests sanguins.

Kevzara est administré en injection sous la peau (appelée injection « sous-cutanée »).

Apprendre à utiliser le stylo prérempli

- Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous montrera comment injecter Kevzara. A la suite de ces instructions, Kevzara peut être auto-injecté ou administré par un aidant.
- Veillez à toujours lire attentivement les « Instructions d'utilisation » fournies dans l'emballage.
- Veillez à toujours utiliser le stylo prérempli exactement comme décrit dans les « Instructions d'utilisation ».

Si vous avez utilisé plus de Kevzara que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de Kevzara que vous n'auriez dû, adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous manquez une dose de Kevzara

Si vous avez manqué la dose depuis 3 jours ou moins :

- Injectez la dose manquée dès que possible ;
- puis injectez la dose suivante à la date prévue.

Si vous avez manqué la dose depuis 4 jours ou plus, injectez la prochaine dose prévue, n'injectez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de la date à laquelle vous injectez la prochaine dose, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous arrêtez d'utiliser Kevzara

N'arrêtez pas d'utiliser Kevzara sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effet indésirable grave

Prévenez immédiatement votre médecin si vous pensez que vous avez une **infection** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10). Les symptômes peuvent comprendre une fièvre, des sueurs ou des frissons.

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (peut toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Baisse des globules blancs dans les tests sanguins.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Infections des sinus ou de la gorge, nez bouché ou qui coule, mal de gorge (infection des voies respiratoires supérieures).
- Infection des voies urinaires.
- Boutons de fièvre (herpès buccal).
- Baisse des plaquettes dans les tests sanguins.
- Cholestérol élevé, triglycérides élevés dans les tests sanguins.
- Anomalie des tests de la fonction du foie.
- Réactions au site d'injection (dont rougeur et démangeaisons).

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Infection pulmonaire.
- Inflammation des tissus profonds de la peau.
- Diverticulite (maladie affectant l'intestin souvent accompagnée de douleurs à l'estomac (abdominales), nausées et vomissements, fièvre, et constipation, ou plus rarement de diarrhée).

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Perforation de l'estomac et des intestins (une perforation apparaît dans la paroi des intestins).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kevzara

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

- Ne pas congeler.
- Une fois sorti du réfrigérateur, Kevzara doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Noter la date de sortie du réfrigérateur dans l'espace prévu sur l'emballage.
- Une fois sorti du réfrigérateur ou du sac isotherme, le stylo doit être utilisé sous 14 jours.
- Conserver le stylo dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si la solution dans le stylo est trouble, décolorée ou contient des particules, ou si toute partie du stylo prérempli apparaît endommagée.

Après utilisation, placer le stylo dans un récipient résistant aux perforations. Tenir le récipient hors de la vue et de la portée des enfants en permanence. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kevzara

- La substance active est le sarilumab.
- Les autres composants sont : arginine, histidine, polysorbate 20, saccharose et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Kevzara et contenu de l'emballage extérieur

Kevzara est une solution injectable transparente, incolore à jaune pâle, présentée dans un stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli contient 1,14 ml de solution, ce qui correspond à une dose unique. Kevzara est disponible en boîte de 1 ou 2 stylos préremplis et en boîte multiple comprenant 3 boîtes, chacune contenant 2 stylos préremplis.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Kevzara est disponible en stylos préremplis de 150 mg ou 200 mg.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstraße 50
Industriepark Höchst
65926 Frankfurt am Main
Allemagne

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta
Sanofi S.r.l.
+39. 02 39394275

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Telefon: 0800 04 36 996
Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα
sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel : 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800536389 (altre domande)

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

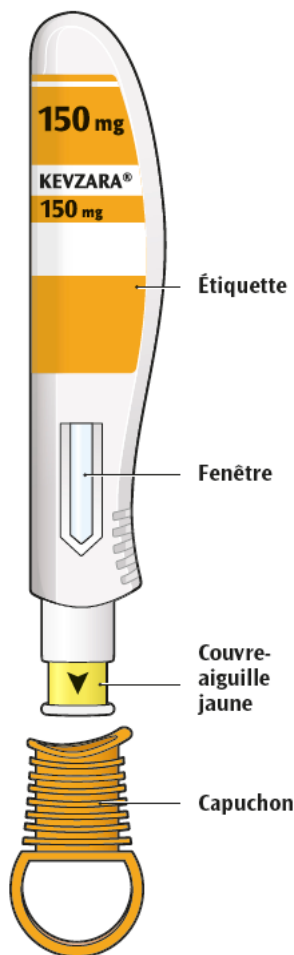
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Kevzara 150 mg, solution injectable en stylo prérempli sarilumab

Instructions d'utilisation

Cette illustration montre les pièces composant le stylo prérempli de Kevzara.



Informations importantes

Ce dispositif est un stylo prérempli unidosé (appelé « le stylo » dans ces instructions). Il contient 150 mg de Kevzara pour une injection sous la peau (injection sous-cutanée) toutes les 2 semaines.

Demandez au professionnel de santé de vous montrer comment utiliser le stylo de manière appropriée avant votre première injection.

À faire

- ✓ Lire attentivement toutes les instructions avant d'utiliser un stylo.
- ✓ Vérifier que vous avez le bon traitement et la bonne dose.
- ✓ Conserver les stylos non utilisés dans l'emballage extérieur d'origine et les conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- ✓ En voyage, conserver l'emballage dans un sac isotherme avec de la glace.
- ✓ Laisser le stylo se réchauffer et atteindre la température ambiante pendant au moins 60 minutes avant utilisation.
- ✓ Une fois sorti du réfrigérateur ou du sac isotherme, le stylo doit être utilisé sous 14 jours.

- ✓ Tenir le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

À ne pas faire

- ✗ Ne pas utiliser le stylo s'il est endommagé ou si le capuchon est manquant ou détaché.
- ✗ Ne retirer le capuchon qu'au dernier moment, juste avant l'injection.
- ✗ Ne pas appuyer sur le couvre-aiguille jaune ni le toucher.
- ✗ Ne pas essayer de remettre le capuchon sur le stylo.
- ✗ Ne pas réutiliser le stylo.
- ✗ Ne pas congeler ni chauffer le stylo.
- ✗ Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- ✗ Ne pas exposer le stylo à la lumière directe du soleil.
- ✗ Ne pas injecter à travers les vêtements.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

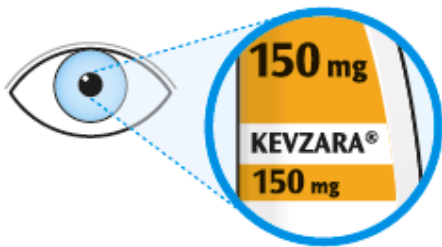
Étape A : Préparer l'injection

1. Préparer le matériel nécessaire sur une surface propre et plane.

- Les éléments nécessaires sont : un tampon imbibé d'alcool, un morceau de coton ou de gaze et un récipient résistant aux perforations.
- Sortir un stylo de l'emballage en le tenant par le milieu du corps de stylo. Laisser le stylo restant dans l'emballage, au réfrigérateur.

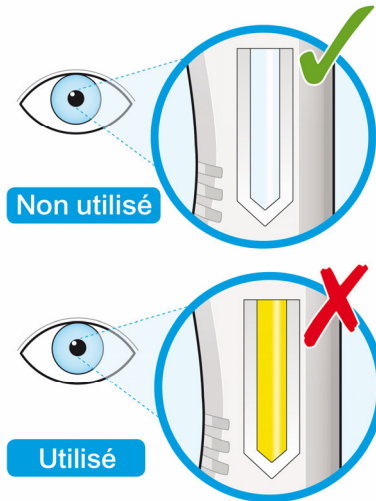
2. Examiner l'étiquette.

- Vérifier qu'il s'agit du bon médicament et de la bonne dose.
- Contrôler la date de péremption (EXP) figurant sur le côté des stylos.
- ✗ **Ne pas** utiliser le stylo si la date est dépassée.



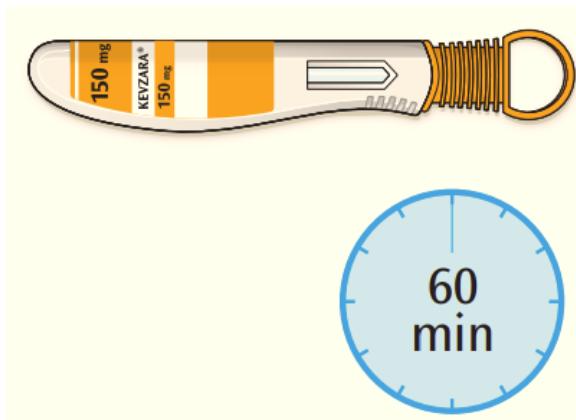
3. Contrôler la fenêtre.

- Vérifier que la solution est transparente et incolore à jaune pâle.
- Il peut y avoir une bulle d'air, ceci est normal.
- ✗ **Ne pas** injecter une solution trouble, décolorée ou contenant des particules.
- ✗ **Ne pas** utiliser si la fenêtre est d'un jaune soutenu.



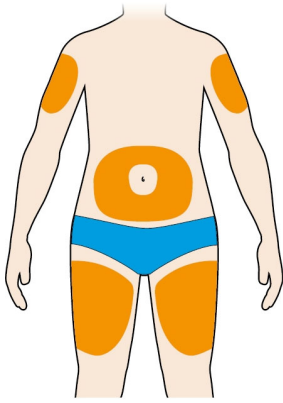
4. **Poser le stylo sur une surface plane et attendre au moins 60 minutes qu'il se réchauffe et atteigne la température ambiante (< 25°C).**

- Une solution à température ambiante est susceptible de rendre l'injection plus confortable.
- ✗ **Ne pas** utiliser le stylo s'il se trouve hors du réfrigérateur depuis plus de 14 jours.
- ✗ **Ne pas** chauffer le stylo. Le laisser se réchauffer à température ambiante.
- ✗ **Ne pas** exposer le stylo à la lumière directe du soleil.



5. **Choisir le site d'injection.**

- L'injection peut se faire dans la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une autre personne, elle peut également se faire dans la partie externe du haut du bras.
- Changer de site à chaque nouvelle injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.



● Sites d'injection

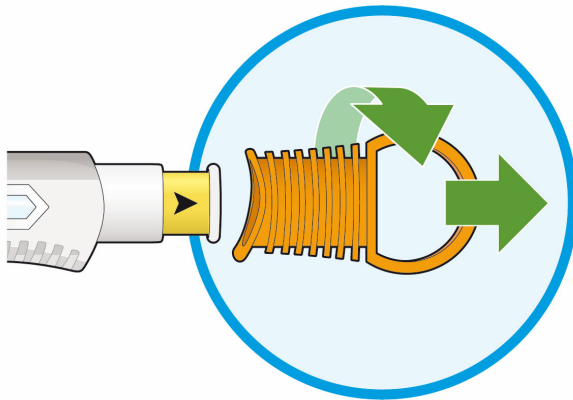
6. Préparer le site d'injection.

- Se laver les mains.
- Nettoyer la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- ✗ **Ne pas** toucher le site d'injection une nouvelle fois avant l'injection.

Étape B : Effectuer l'injection - Procéder à l'étape B seulement après avoir achevé l'étape A « Préparer l'injection »

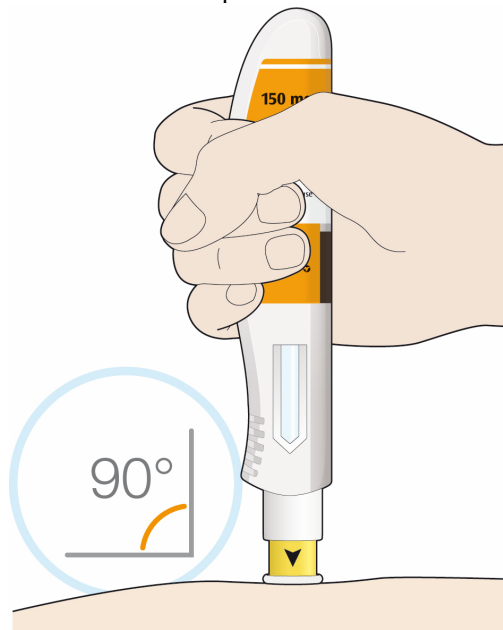
1. Retirer le capuchon orange en le tournant ou en le tirant.

- ✗ **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt à injecter.
- ✗ **Ne pas** appuyer sur le couvre-aiguille jaune ni le toucher.
- ✗ **Ne pas** remettre le capuchon.

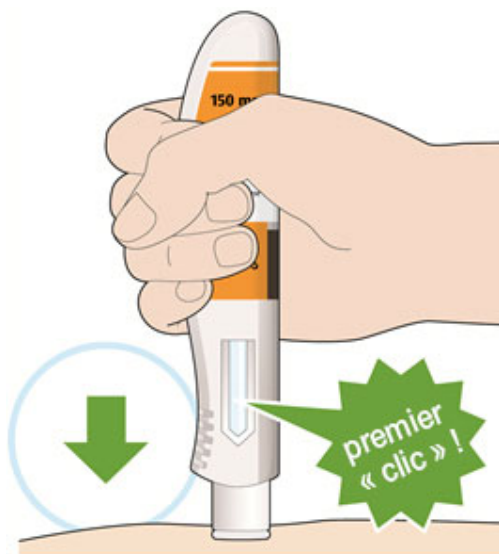


CAPUCHON

2. **Placer le couvre-aiguille jaune sur la peau, à un angle d'environ 90°.**
- Veiller à ce que la fenêtre soit visible.

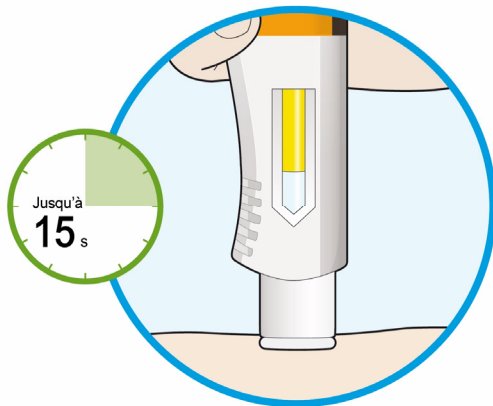


3. **Appuyer en tenant fermement le stylo contre la peau.**
- Un « clic » marque le début de l'injection.



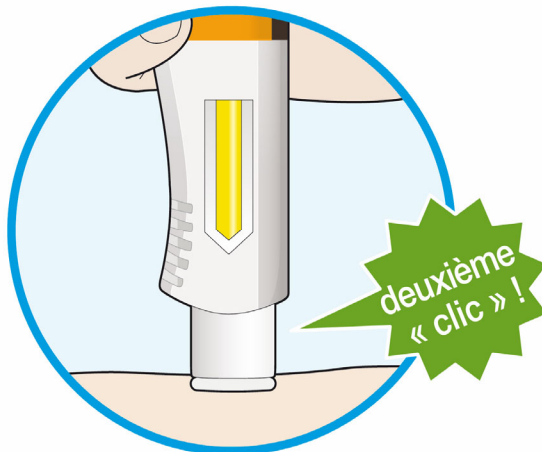
4. Continuer à tenir fermement le stylo contre la peau.

- La fenêtre commence à devenir jaune.
- L'injection peut prendre jusqu'à 15 secondes.



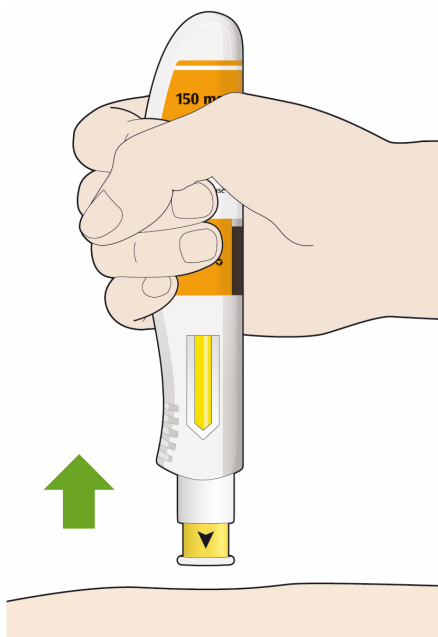
5. Un second « clic » se fait entendre. Contrôler que la fenêtre est devenue entièrement jaune avant de retirer le stylo.

- Si le second « clic » ne se fait pas entendre, vérifier tout de même si la fenêtre est devenue entièrement jaune.
- ✗ Si la fenêtre n'est pas entièrement jaune, **ne pas** administrer une seconde dose sans en parler au professionnel de santé.



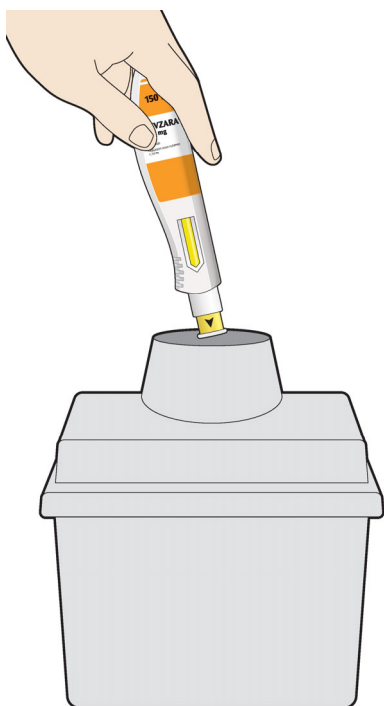
6. Retirer le stylo de la peau.

- En cas de saignement, appuyer sur le site avec un morceau de coton ou de gaze.
- ✗ **Ne pas** frotter la peau après l'injection.



7. **Placer le stylo usagé et le capuchon dans un récipient résistant aux perforations immédiatement après utilisation.**

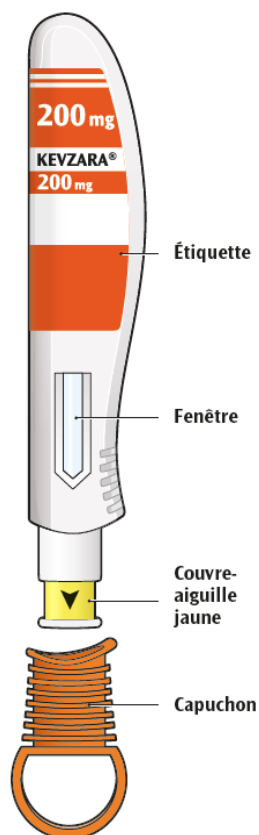
- Tenir le récipient en permanence hors de la vue et de la portée des enfants.
- ✗ **Ne pas** remettre le capuchon.
- ✗ **Ne pas** jeter les stylos usagés avec les ordures ménagères.
- ✗ **Ne pas** jeter le récipient résistant aux perforations usagé avec les ordures ménagères, sauf si la réglementation en vigueur le permet. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.



Kevzara 200 mg, solution injectable en stylo prérempli sarilumab

Instructions d'utilisation

Cette illustration montre les pièces composant le stylo prérempli de Kevzara.



Informations importantes

Ce dispositif est un stylo prérempli unidose (appelé « le stylo » dans ces instructions). Il contient 200 mg de Kevzara pour une injection sous la peau (injection sous-cutanée) toutes les 2 semaines.

Demandez au professionnel de santé de vous montrer comment utiliser le stylo de manière appropriée avant votre première injection.

À faire

- ✓ Lire attentivement toutes les instructions avant d'utiliser un stylo.
- ✓ Vérifier que vous avez le bon traitement et la bonne dose.
- ✓ Conserver les stylos non utilisés dans l'emballage extérieur d'origine et les conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C.
- ✓ En voyage, conserver l'emballage dans un sac isotherme avec de la glace.
- ✓ Laisser le stylo se réchauffer et atteindre la température ambiante pendant au moins 60 minutes avant utilisation.
- ✓ Une fois sorti du réfrigérateur ou du sac isotherme, le stylo doit être utilisé sous 14 jours.
- ✓ Tenir le stylo hors de la vue et de la portée des enfants.

À ne pas faire

- X Ne pas utiliser le stylo s'il est endommagé ou si le capuchon est manquant ou détaché.
- X Ne retirer le capuchon qu'au dernier moment, juste avant l'injection.
- X Ne pas appuyer sur le couvre-aiguille jaune ni le toucher.
- X Ne pas essayer de remettre le capuchon sur le stylo.
- X Ne pas réutiliser le stylo.
- X Ne pas congeler ni chauffer le stylo.
- X Une fois sorti du réfrigérateur, le stylo doit être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C.
- X Ne pas exposer le stylo à la lumière directe du soleil.
- X Ne pas injecter à travers les vêtements.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

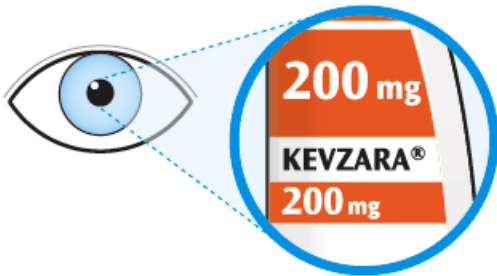
Étape A : Préparer l'injection

1. Préparer le matériel nécessaire sur une surface propre et plane.

- Les éléments nécessaires sont : un tampon imbibé d'alcool, un morceau de coton ou de gaze et un récipient résistant aux perforations.
- Sortir un stylo de l'emballage en le tenant par le milieu du corps de stylo. Laisser le stylo restant dans l'emballage, au réfrigérateur.

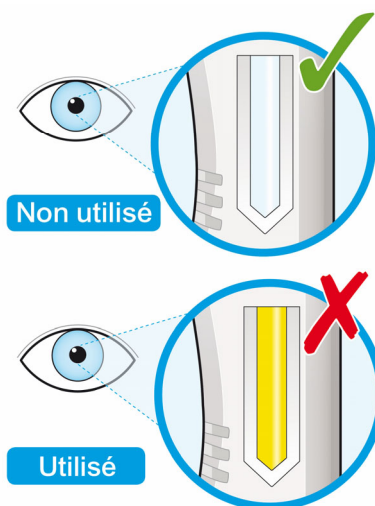
2. Examiner l'étiquette.

- Vérifier qu'il s'agit du bon médicament à la bonne dose.
- Contrôler la date de péremption (EXP) figurant sur le côté des stylos.
- X **Ne pas** utiliser le stylo si la date est dépassée.



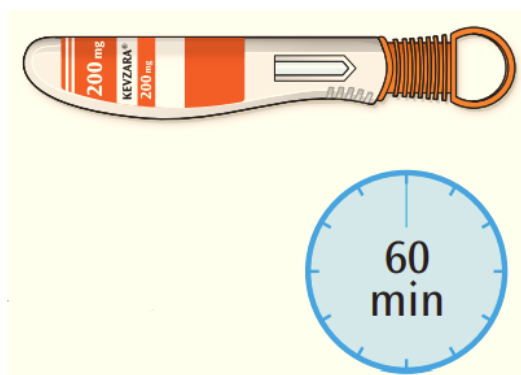
3. Contrôler la fenêtre.

- Vérifier que la solution est transparente et incolore à jaune pâle.
- Il peut y avoir une bulle d'air, ceci est normal.
- X **Ne pas** injecter une solution trouble, décolorée ou contenant des particules.
- X **Ne pas** utiliser si la fenêtre est d'un jaune soutenu.



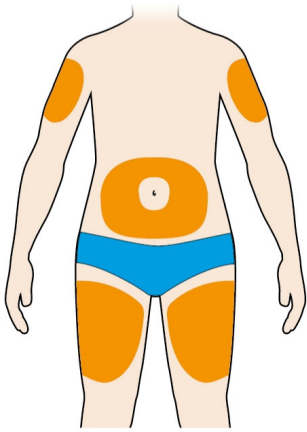
4. Poser le stylo sur une surface plane et attendre au moins 60 minutes qu'il se réchauffe et atteigne la température ambiante (<math><25^{\circ}\text{C}</math>).

- Une solution à température ambiante est susceptible de rendre l'injection plus confortable.
- ✗ **Ne pas** utiliser le stylo s'il se trouve hors du réfrigérateur depuis plus de 14 jours.
- ✗ **Ne pas** chauffer le stylo. Le laisser se réchauffer à température ambiante.
- ✗ **Ne pas** exposer le stylo à la lumière directe du soleil



5. Choisir le site d'injection.

- L'injection peut se faire dans la cuisse ou dans le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une autre personne, elle peut également se faire dans la partie externe du haut du bras.
- Changer de site à chaque nouvelle injection.
- ✗ **Ne pas** injecter dans une peau sensible, lésée, présentant des ecchymoses ou des cicatrices.



● Sites d'injection

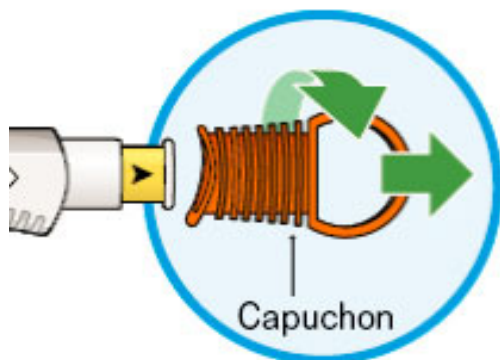
6. Préparer le site d'injection.

- Se laver les mains.
- Nettoyer la peau à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool.
- ✗ **Ne pas** toucher le site d'injection une nouvelle fois avant l'injection.

Étape B : Effectuer l'injection-Procéder à l'étape B seulement après avoir achevé l'étape A « Préparer l'injection »

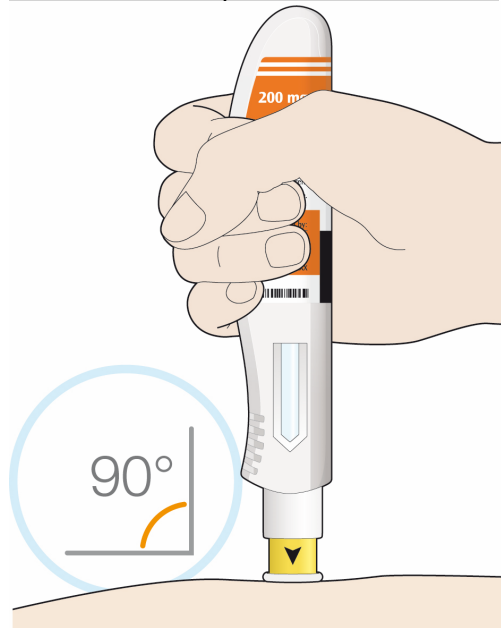
1. Retirer le capuchon orange en le tournant ou en le tirant.

- ✗ **Ne pas** retirer le capuchon avant d'être prêt à injecter.
- ✗ **Ne pas** appuyer sur le couvre-aiguille jaune ni le toucher.
- ✗ **Ne pas** remettre le capuchon.



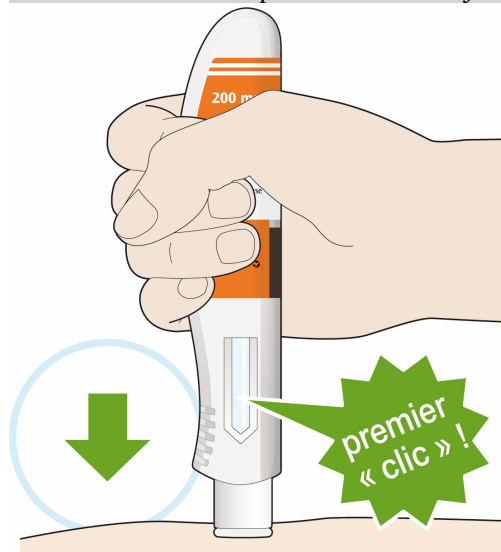
2. Placer le couvre-aiguille jaune sur la peau, à un angle d'environ 90°.

- Veiller à ce que la fenêtre soit visible.



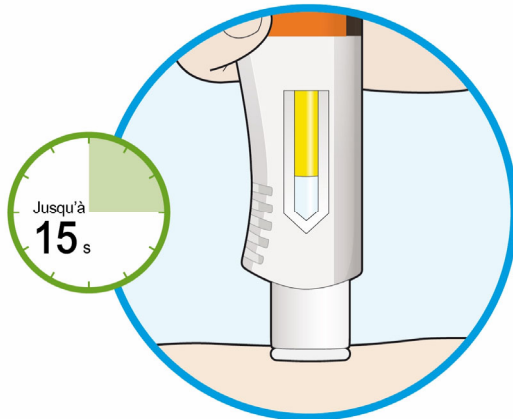
3. Appuyer en tenant fermement le stylo contre la peau.

- Un « clic » marque le début de l'injection.



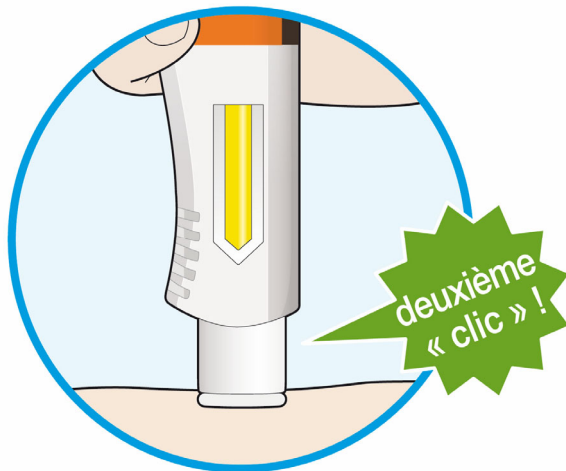
4. Continuer à tenir fermement le stylo contre la peau.

- La fenêtre commence à devenir jaune.
- L'injection peut prendre jusqu'à 15 secondes.



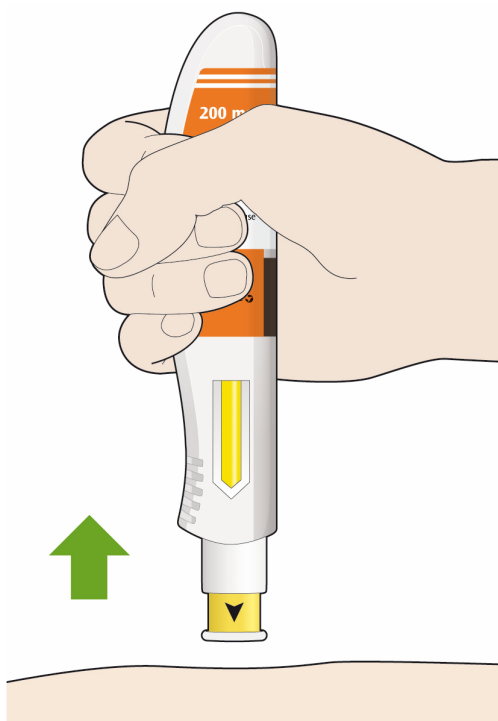
5. Un second « clic » se fait entendre. Contrôler que la fenêtre est devenue entièrement jaune avant de retirer le stylo.

- Si le second « clic » ne se fait pas entendre, vérifier tout de même si la fenêtre est devenue entièrement jaune.
- ✗ Si la fenêtre n'est pas entièrement jaune, **ne pas** administrer une seconde dose sans en parler au professionnel de santé.



6. Retirer le stylo de la peau.

- En cas de saignement, appuyer sur le site avec un morceau de coton ou de gaze.
- ✗ **Ne pas** frotter la peau après l'injection.



7. Placer le stylo usagé et le capuchon dans un récipient résistant aux perforations immédiatement après utilisation.

- Tenir le récipient en permanence hors de la vue et de la portée des enfants.
- ✗ **Ne pas** remettre le capuchon.
- ✗ **Ne pas** jeter les stylos usagés avec les ordures ménagères.
- ✗ **Ne pas** jeter le récipient résistant aux perforations usagé avec les ordures ménagères, sauf si la réglementation en vigueur le permet. Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment éliminer le récipient.

