

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kevzara 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Kevzara 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita  
Kevzara 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Kevzara 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kevzara 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (131,6 mg/ml).

### Kevzara 150 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 150 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (131,6 mg/ml).

### Kevzara 200 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg/ml).

### Kevzara 200 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 200 mg di sarilumab in 1,14 ml di soluzione (175 mg/ml).

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano, prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

Soluzione sterile limpida, da incolore a giallo pallido a pH 6,0 circa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kevzara in combinazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono risultati intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs). Kevzara può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide. Ai pazienti deve essere consegnata la scheda di avvertenze per il paziente.

### Posologia

La dose raccomandata di sarilumab è 200 mg una volta ogni 2 settimane somministrata mediante iniezione sottocutanea.

La riduzione della dose da 200 mg una volta ogni 2 settimane a 150 mg una volta ogni 2 settimane è raccomandata per la gestione di neutropenia, trombocitopenia ed aumento degli enzimi epatici.

#### *Modifica della dose:*

Il trattamento con sarilumab deve essere sospeso nei pazienti che sviluppano un'infezione seria finché questa non è sotto controllo.

L'avvio del trattamento con sarilumab non è raccomandato per i pazienti con neutropenia, ossia una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a  $2 \times 10^9/L$ .

L'avvio del trattamento con sarilumab non è raccomandato per i pazienti con una conta piastrinica inferiore a  $150 \times 10^3/\mu L$ .

#### **Tabella 1: Modifiche di dose raccomandate in caso di neutropenia, trombocitopenia o aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8):**

<b>Conta dei neutrofili bassa</b> (vedere paragrafo 5.1)	
<b>Valore di laboratorio (cellule x <math>10^9/L</math>)</b>	<b>Raccomandazione</b>
ANC superiore a 1	La dose attuale di sarilumab deve essere mantenuta.
ANC 0,5-1	Il trattamento con sarilumab deve essere sospeso finché ANC > $1 \times 10^9/L$ . Sarilumab può essere quindi ripreso a 150 mg ogni 2 settimane e aumentato a 200 mg ogni 2 settimane secondo giudizio clinico.
ANC inferiore a 0,5	Il trattamento con sarilumab deve essere interrotto.

<b>Bassa conta piastrinica</b>	
<b>Valore di laboratorio (cellule x <math>10^3/\mu L</math>)</b>	<b>Raccomandazione</b>
Da 50 a 100	Il trattamento con sarilumab deve essere sospeso finché > $100 \times 10^3/\mu L$ . Sarilumab può essere quindi ripreso a 150 mg ogni 2 settimane e aumentato a 200 mg ogni 2 settimane secondo giudizio clinico.
Meno di 50	Se il valore confermato ripetendo gli esami, il trattamento con sarilumab deve essere interrotto.

<b>Anomalie degli enzimi epatici</b>	
<b>Valore di laboratorio</b>	<b>Raccomandazione</b>
ALT da > 1 a 3 x il limite superiore dell'intervallo normale (ULN)	Deve essere presa in considerazione una modifica clinicamente appropriata della dose dei DMARD concomitanti.
ALT da > 3 a 5 x ULN	Il trattamento con sarilumab deve essere sospeso fino a ALT < 3 x ULN. Sarilumab può essere quindi ripreso a 150 mg ogni 2 settimane e aumentato a 200 mg ogni 2 settimane secondo giudizio clinico.
ALT > 5 x ULN	Il trattamento con sarilumab deve essere interrotto.

#### Mancata somministrazione di una dose

Se viene mancata una dose di sarilumab e sono trascorsi 3 giorni o meno dalla dose mancata, la dose successiva deve essere somministrata il più presto possibile. La dose ancora successiva deve essere somministrata nella data regolarmente programmata. Se sono trascorsi 4 giorni o più dalla dose

mancata, la dose successiva deve essere somministrata nella data regolarmente programmata, senza raddoppiare la dose.

#### Popolazioni speciali

##### *Danno renale:*

Non è necessaria alcuna correzione della dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Sarilumab non è stato studiato in pazienti con danno renale grave (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica:*

La sicurezza e l'efficacia di sarilumab non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica, compresi i pazienti con sierologia positiva per il virus dell'epatite B (HBV) o dell'Epatite C (HCV) (vedere paragrafo 4.4).

##### *Anziani:*

Non è richiesto l'aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

##### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di sarilumab nei bambini e ragazzi di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Il contenuto totale (1,14 ml) della siringa/penna preriempita deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea. È necessario effettuare una rotazione dei siti di iniezione (addome, coscia e parte superiore del braccio) a ogni iniezione. Sarilumab non deve essere iniettato in pelle dolorante o danneggiata, o che presenti contusioni o cicatrici.

Il paziente può iniettarsi autonomamente sarilumab, oppure sarilumab può essere somministrato dalla persona che assiste il paziente, se l'operatore sanitario curante determina che ciò sia appropriato. Deve essere fornito l'addestramento appropriato ai pazienti e/o alle persone che li assistono sulla preparazione e la somministrazione di sarilumab prima dell'uso.

**Istruzioni complete per la somministrazione di questo medicinale sono fornite nel foglio illustrativo.**

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Infezioni severe, attive (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

##### Infezioni severe

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare l'eventuale manifestazione di segni e sintomi di infezione durante il trattamento con sarilumab (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Dal momento che, in generale, l'incidenza delle infezioni è più alta negli anziani, è necessario prestare particolare attenzione nel trattamento dei pazienti anziani.

Sarilumab non deve essere somministrato a pazienti con infezione attiva, comprese le infezioni localizzate. Devono essere valutati i rischi e i benefici del trattamento prima di avviare la somministrazione in pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

- infezione cronica o ricorrente;

- anamnesi di infezioni gravi od opportunistiche;
- infezione da HIV;
- condizioni sottostanti che possano predisporli a un'infezione;
- esposizione a tubercolosi; oppure
- aver vissuto o soggiornato in aree colpite da tubercolosi o micosi endemiche.

Il trattamento con sarilumab deve essere interrotto se un paziente sviluppa un'infezione seria od opportunistica.

Un paziente che sviluppi una infezione durante il trattamento con sarilumab deve essere sottoposto prontamente anche ad esami diagnostici completi adatti a un paziente immunocompromesso; deve essere avviata una terapia antimicrobica idonea e il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Sono state riportate infezioni gravi e a volte letali dovute ad agenti patogeni batterici, micobatterici, micotici invasivi, virali od opportunistici di altro tipo in pazienti che ricevono agenti immunosoppressori compreso sarilumab per l'AR. Le infezioni gravi osservate con maggior frequenza con sarilumab sono state polmonite e cellulite (vedere paragrafo 4.8). Fra le infezioni opportunistiche manifestatesi con sarilumab, sono state segnalati casi di tubercolosi, candidiasi e pneumocistosi. In casi isolati, si sono osservate infezioni disseminate piuttosto che localizzate in pazienti che spesso assumevano immunosoppressori concomitanti quali MTX o corticosteroidi, che, in aggiunta alla presenza di AR, potevano predisporli alle infezioni.

#### *Tubercolosi*

Prima di iniziare il trattamento con sarilumab, i pazienti devono essere valutati per la presenza di eventuali fattori di rischio per la tubercolosi e sottoposti a test per verificare la presenza di un'eventuale infezione latente. I pazienti con tubercolosi latente o attiva devono essere trattati con terapia antimicobatterica standard prima dell'inizio della somministrazione. Si deve considerare il ricorso alla terapia antitubercolare prima di iniziare la terapia in pazienti con anamnesi di tubercolosi latente o attiva per i quali non sia possibile confermare un ciclo di trattamento adeguato e in pazienti che abbiano riportato risultati negativi al test per la tubercolosi latente, ma che presentino fattori di rischio per infezioni tubercolari. Quando si valuta la terapia antitubercolare, può essere appropriato consultare un medico specializzato in tubercolosi.

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare lo sviluppo di segni e sintomi di tubercolosi, anche nel caso di pazienti che abbiano riportato risultati negativi a test di verifica di un'eventuale infezione latente da tubercolosi prima di avviare la terapia.

#### *Riattivazione virale*

È stata segnalata riattivazione virale in associazione a terapie biologiche di immunosoppressione. Negli studi clinici con sarilumab sono stati osservati casi di herpes zoster (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di riattivazione dell'epatite B; tuttavia, i pazienti a rischio di riattivazione erano stati esclusi.

#### Parametri di laboratorio

##### *Conta dei neutrofili*

Il trattamento con sarilumab è stato associato a una maggiore incidenza dell'abbassamento della ANC (vedere paragrafo 4.8). L'abbassamento dell'ANC non è risultato associato a una maggiore incidenza di infezioni, comprese le infezioni gravi.

- L'avvio del trattamento con sarilumab non è raccomandato per i pazienti con una conta dei neutrofili (ANC) bassa, ossia inferiore a  $2 \times 10^9/L$ . Nei pazienti che sviluppano un'ANC inferiore a  $0,5 \times 10^9/L$ , il trattamento con sarilumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).
- La conta dei neutrofili deve essere monitorata da 4 a 8 settimane dopo l'inizio della terapia e in seguito secondo il giudizio clinico. Per informazioni sulle raccomandazioni di modifiche della dose in base ai risultati dell'ANC, vedere il paragrafo 4.2.

- In base alla farmacodinamica delle variazioni dell'ANC, devono essere utilizzati i risultati ottenuti al termine dell'intervallo di dosaggio quando si stiano valutando modifiche della dose (vedere paragrafo 5.1).

#### *Conta piastrinica*

Negli studi clinici il trattamento con sarilumab è stato associato ad una riduzione della conta piastrinica. La riduzione della conta piastrinica non era associata a eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8).

- L'avvio del trattamento con sarilumab non è raccomandato per i pazienti con una conta piastrinica inferiore a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Nei pazienti che sviluppano una conta piastrinica inferiore a  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , il trattamento con sarilumab deve essere interrotto.
- La conta piastrinica deve essere monitorata da 4 a 8 settimane dopo l'inizio della terapia e in seguito in base al giudizio clinico. Per informazioni sulle raccomandazioni di modifiche della dose in base ai risultati delle conte piastriniche, vedere il paragrafo 4.2.

#### *Enzimi epatici*

Il trattamento con sarilumab è stato associato a una maggiore incidenza di aumento delle transaminasi. Negli studi clinici questi aumenti erano transitori e non hanno determinato alcuna lesione epatica clinicamente evidente (vedere paragrafo 4.8). È stata osservata una maggiore frequenza ed entità di questi aumenti nei casi in cui sono stati impiegati medicinali potenzialmente epatotossici (ad es. MTX) in associazione a sarilumab.

L'avvio del trattamento con sarilumab non è raccomandato per i pazienti con transaminasi elevate, quali ALT o AST superiori a  $1,5 \times \text{ULN}$ . Nei pazienti che sviluppano livelli di ALT superiori a  $5 \times \text{ULN}$ , il trattamento con sarilumab deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

I livelli di ALT e AST devono essere monitorati da 4 a 8 settimane dopo l'inizio della terapia e in seguito ogni 3 mesi. Quando sia clinicamente indicato, valutare altre prove di funzionalità epatica quali l'analisi della bilirubina. Per informazioni sulle raccomandazioni di modifiche della dose in base agli aumenti delle transaminasi, vedere il paragrafo 4.2.

#### *Anomalie dei lipidi*

I livelli dei lipidi possono abbassarsi nei pazienti con infiammazione cronica. Il trattamento con sarilumab è stato associato ad aumenti dei parametri lipidici quali colesterolo LDL, colesterolo HDL e/o trigliceridi (vedere paragrafo 4.8).

I parametri lipidici devono essere valutati circa 4-8 settimane dopo l'avvio del trattamento con sarilumab e in seguito a intervalli di circa 6 mesi.

I pazienti devono essere gestiti in conformità con le linee guida cliniche per la gestione dell'iperlipidemia.

#### Perforazione gastrointestinale e diverticolite

Sono stati riportati casi di perforazione gastrointestinale e diverticolite in associazione con sarilumab. È stata segnalata perforazione gastrointestinale, nei pazienti con o senza diverticolite. Sarilumab deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentano sintomi addominali di nuova insorgenza quale dolore persistente con febbre devono essere valutati tempestivamente (vedere paragrafo 4.8).

#### Tumorigenesi

Il trattamento con immunosoppressori può determinare un più alto rischio di tumorigenesi. L'effetto del trattamento con sarilumab sullo sviluppo di tumori non è noto, ma negli studi clinici sono stati segnalati casi di tumore (vedere paragrafo 4.8).

#### Reazioni da ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni da ipersensibilità in associazione con sarilumab (vedere paragrafo 4.8). Rash nel sito di iniezione, rash e orticaria sono state le reazioni da ipersensibilità più frequenti. Ai

pazienti deve essere consigliato di rivolgersi immediatamente al medico se manifestano qualsiasi sintomo di reazione da ipersensibilità. Al manifestarsi di anafilassi o altre reazioni da ipersensibilità, la somministrazione di sarilumab deve essere interrotta immediatamente (vedere paragrafo 4.3).

#### Compromissione epatica

Il trattamento con sarilumab non è raccomandato in pazienti con malattia epatica attiva o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Vaccinazioni

L'uso concomitante di vaccini vivi e vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con sarilumab, dato che non ne è stata stabilita la sicurezza clinica. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da parte di persone a cui sono stati somministrati vaccini vivi nei confronti di pazienti in terapia con sarilumab. Prima dell'avvio del trattamento, si raccomanda che tutti i pazienti siano stati sottoposti a tutte le immunizzazioni previste dalle attuali linee guida per l'immunizzazione. L'intervallo fra la somministrazione di vaccini vivi e l'avvio della terapia deve conformarsi alle attuali linee guida di vaccinazione relative agli agenti immunosoppressori (vedere paragrafo 4.5).

#### Rischio cardiovascolare

I pazienti affetti da AR hanno un maggior rischio di patologie cardiovascolari ed è necessario gestire i loro fattori di rischio (ad es. ipertensione, iperlipidemia) nell'ambito dello standard di cura consueto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione e nei confronti fra studi l'esposizione al sarilumab non è stata influenzata dalla somministrazione concomitante di MTX. Non si prevede che l'esposizione a MTX sia alterata dalla somministrazione concomitante di sarilumab; tuttavia non sono stati raccolti dati clinici in merito. Sarilumab non è stato sperimentato in combinazione con inibitori delle janus chinasi (JAK) o con DMARD biologici quali gli agonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Vari studi umani *in vitro* e un numero limitato di studi *in vivo* hanno dimostrato che le citochine e i relativi modulatori citochinici possono influenzare l'espressione e l'attività di specifici enzimi del citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, e CYP3A4) e hanno pertanto il potenziale di alterare la farmacocinetica dei medicinali somministrati contemporaneamente che sono substrati di questi enzimi. Livelli elevati di interleuchina 6 (IL-6), come si verificano nei pazienti affetti da AR, possono ridurre l'attività del CYP e quindi aumentare i livelli di farmaco rispetto ai soggetti senza AR. Il blocco della segnalazione dell'IL-6 da parte di antagonisti del recettore  $\alpha$  dell'interleuchina 6 (IL-6R $\alpha$ ) quale sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP, portando a concentrazioni alterate dei medicinali.

La modulazione dell'effetto dell'IL-6 sugli enzimi CYP da parte di sarilumab può essere clinicamente rilevante per i substrati del CYP con uno stretto indice terapeutico, nei quali la dose viene regolata individualmente. Al momento dell'avvio o dell'interruzione della terapia con sarilumab in pazienti trattati con prodotti medicinali che siano substrato del CYP, è necessario effettuare un monitoraggio terapeutico dell'effetto (ad es. warfarina) o della concentrazione del farmaco (ad es. teofillina) e la dose individuale del prodotto medicinale deve essere regolata secondo necessità.

Va esercitata cautela nei pazienti che iniziano il trattamento con sarilumab mentre è in corso la terapia con substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi orali o statine), dato che sarilumab può invertire l'effetto inibitorio dell'IL-6 e ripristinare l'attività del CYP3A4, portando a una riduzione dell'esposizione al farmaco e dell'attività del farmaco substrato del CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). L'interazione di sarilumab con substrati di altri CYP (CYP2C9, CYP 2C19, CYP2D6) non è stata studiata.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di sarilumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Sarilumab non deve essere usato durante la gravidanza, salvo nel caso in cui le condizioni cliniche della donna richiedano trattamento con sarilumab.

### Allattamento con latte materno

Non è noto se sarilumab sia escreto nel latte materno o sia assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. L'escrezione di sarilumab nel latte non è stata studiata sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

Poiché le IgG1 vengono secrete nel latte umano, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia con sarilumab, tenendo in considerazione sia il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino sia il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non è disponibile alcun dato sull'effetto di sarilumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno indicato alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kevzara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono neutropenia (14,2%), infezioni delle vie respiratorie superiori (7,1%), aumento delle ALT (6,8%), infezioni del tratto urinario (5,7%) ed eritema al sito di iniezione (5,3%). Le reazioni avverse gravi più comuni sono le infezioni (2,9%) (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate nella tabella sono state riportate in studi clinici controllati.

La frequenza delle reazioni avverse elencate sotto è stata definita adottando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2:** Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni del tratto respiratorio superiore
		Infezione delle vie urinarie
		Nasofaringite
		Herpes orale

	Non comune	Polmonite
		Cellulite
		Diverticolite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia
	Comune	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Leucopenia
		Ipercolesterolemia
		Ipertrigliceridemia
Patologie gastrointestinali	Raro	Perforazione gastrointestinale
Patologie epatobiliari	Comune	Transaminasi aumentate
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Eritema nella sede dell'iniezione
		Prurito nella sede dell'iniezione

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezioni*

Nella popolazione controllata con placebo, i tassi di infezione erano rappresentati da 84.5, 81.0 e 75.1 eventi per 100 anni-paziente, rispettivamente nei gruppi da 200 mg e da 150 mg di sarilumab + DMARD e placebo + DMARD. Le infezioni più comunemente segnalate (dal 5% al 7% dei pazienti) sono infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie e nasofaringite. I tassi di infezione grave erano rappresentati da 4.3, 3.0 e 3.1 eventi per 100 anni-paziente, rispettivamente nei gruppi da 200 mg e da 150 mg di sarilumab + DMARD e placebo + DMARD.

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD, i tassi di infezioni e di infezioni gravi sono stati rispettivamente di 57,3 e 3,4 eventi per 100 anni-paziente.

Le infezioni gravi osservate con maggior frequenza comprendevano polmonite e cellulite. Sono stati segnalati casi di infezione opportunistica (vedere paragrafo 4.4).

I tassi complessivi di infezioni e infezioni gravi nella popolazione che assumeva sarilumab in monoterapia erano coerenti con quelli relativi alla popolazione che assumeva sarilumab + DMARD.

##### *Perforazione gastrointestinale*

È stata segnalata perforazione gastrointestinale in pazienti con o senza diverticolite. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato perforazioni gastrointestinali assumeva farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi o metotrexato. Il contributo di questi farmaci concomitanti rispetto a sarilumab allo sviluppo di perforazioni gastrointestinali non è noto (vedere paragrafo 4.4).

##### *Reazioni da ipersensibilità*

Nella popolazione controllata con placebo, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di reazioni da ipersensibilità era superiore fra quelli trattati con sarilumab (0,9% nel gruppo che ne assumeva 200 mg, 0,5% nel gruppo che ne assumeva 150 mg) rispetto al placebo (0,2%). I tassi di interruzione dovuta a ipersensibilità nella popolazione di sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD e in quella che assumeva sarilumab in monoterapia sono stati coerenti con quelli relativi alla popolazione controllata con placebo. Nella popolazione controllata con placebo, ha segnalato eventi avversi gravi di reazione da ipersensibilità lo 0,2% dei pazienti trattati con sarilumab 200 mg una volta ogni 2 settimane + DMARD, e nessun paziente nel gruppo che assumeva sarilumab 150 mg una volta ogni 2 settimane + DMARD.

### Reazioni in sede di iniezione

Nella popolazione controllata con placebo, sono state segnalate reazioni nella sede dell'iniezione nel 9,5%, nell'8% e nel 1,4% dei pazienti che assumevano rispettivamente sarilumab 200 mg, 150 mg e placebo. Queste reazioni in sede di iniezione (compresi eritema e prurito) erano di gravità da lieve a moderata per la maggior parte dei pazienti (99,5%, 100% e 100%, rispettivamente per sarilumab 200 mg, 150 mg e placebo). Due pazienti che assumevano sarilumab (0,2%) hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni in sede di iniezione.

### Anomalie di laboratorio

Per consentire un confronto diretto della frequenza di anomalie di laboratorio fra il placebo e il trattamento attivo, sono stati utilizzati i dati delle settimane 0-12, che erano precedenti al momento in cui è stato consentito ai pazienti di passare dal placebo a sarilumab.

### Conta dei neutrofili

Si sono verificati abbassamenti delle conte dei neutrofili al di sotto di  $1 \times 10^9/L$  nel 6,4% e nel 3,6% dei pazienti rispettivamente nei gruppi 200 mg e 150 mg di sarilumab + DMARD, rispetto a nessun paziente nel gruppo che assumeva placebo + DMARD. Si sono verificati abbassamenti delle conte dei neutrofili al di sotto di  $0,5 \times 10^9/L$  nello 0,8% e nello 0,6% dei pazienti rispettivamente nei gruppi 200 mg e 150 mg di sarilumab + DMARD. Nei pazienti che hanno manifestato un abbassamento della conta dei neutrofili (ANC), le modifiche del regime di trattamento quali l'interruzione o una riduzione della dose di sarilumab hanno avuto come risultato l'aumento o la normalizzazione dell'ANC (vedere paragrafo 4.2). L'abbassamento dell'ANC non era associato a una maggiore incidenza di infezioni, comprese le infezioni gravi.

Nella popolazione di sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD e in quella che assumeva sarilumab in monoterapia, le osservazioni sulla conta dei neutrofili sono state coerenti con quelle relative alla popolazione controllata con placebo (vedere paragrafo 4.4).

### Conta piastrinica

Si sono verificati abbassamenti delle conte piastriniche al di sotto di  $100 \times 10^3/\mu L$  nell'1,2% e nello 0,6% dei pazienti rispettivamente nei gruppi 200 mg e 150 mg di sarilumab + DMARD, rispetto a nessun paziente nel gruppo che assumeva placebo + DMARD.

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD e in quella che assumeva sarilumab in monoterapia, le osservazioni sulla conta piastrinica sono state coerenti con quelle relative alla popolazione controllata con placebo.

Non vi sono stati eventi di sanguinamento associati all'abbassamento della conta piastrinica.

### Enzimi epatici

Le anomalie degli enzimi epatici sono riassunte nella Tabella 3. Nei pazienti che hanno manifestato un aumento degli enzimi epatici, le modifiche del regime di trattamento quali l'interruzione del trattamento o una riduzione della sua dose hanno avuto come risultato la diminuzione o la normalizzazione degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.2). Questi aumenti non erano associati ad aumenti clinicamente rilevanti della bilirubina diretta, né ad evidenze cliniche di epatite o di insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

**Tabella 3:** Incidenza delle anomalie degli enzimi epatici negli studi clinici controllati

	<b>Placebo + DMARD N = 661</b>	<b>Sarilumab 150 mg + DMARD N = 660</b>	<b>Sarilumab 200 mg + DMARD N = 661</b>	<b>Sarilumab in monoterapia a qualsiasi dose N = 467</b>
<b>AST</b>				
> 3 x ULN - 5 x ULN	0%	1,2%	1,1%	1,1%

> 5 x ULN	0%	0,6%	0,2%	0%
<b>ALT</b>				
> 3 x ULN - 5 x ULN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
> 5 x ULN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

### Lipidi

Nella popolazione controllata con placebo i parametri lipidici (LDL, HDL e trigliceridi) sono stati valutati per la prima volta 4 settimane dopo l'inizio della terapia con sarilumab+ DMARD. Alla Settimana 4 l'LDL medio è aumentato di 14 mg/dL; i trigliceridi medi sono aumentati di 23 mg/dL; e l'HDL medio è aumentato di 3 mg/dL. Dopo la Settimana 4 non sono stati osservati ulteriori aumenti. Non vi sono state differenze significative fra le diverse dosi.

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD e in quella che assumeva sarilumab in monoterapia, le osservazioni sui parametri lipidici sono state coerenti con quelle relative alla popolazione controllata con placebo.

### Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, con sarilumab esiste il rischio di immunogenicità.

Nella popolazione controllata con placebo, il 4,0%, il 5,6% e il 2,0% dei pazienti trattati rispettivamente con sarilumab 200 mg + DMARD, sarilumab 150 mg + DMARD e placebo + DMARD ha presentato una risposta positiva al dosaggio di anticorpi anti-farmaco (ADA). Sono state rilevate risposte positive al dosaggio di anticorpi neutralizzante (NAb) nell'1,0%, nell'1,6% e nello 0,2% dei pazienti trattati rispettivamente con sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg e placebo.

Nella popolazione che assumeva sarilumab in monoterapia, le osservazioni sono state coerenti con quelle relative alla popolazione sarilumab + DMARD.

La formazione di anticorpi anti-farmaco (ADA) può influire sulla farmacocinetica di sarilumab. Non è stata osservata alcuna correlazione fra lo sviluppo di ADA e la perdita di efficacia o la manifestazione di reazioni avverse.

Il rilevamento di una risposta immunitaria dipende notevolmente dalla sensibilità e la specificità dei test utilizzati e dalle condizioni dei test. Per questi motivi, il confronto fra l'incidenza di anticorpi contro sarilumab e l'incidenza di anticorpi contro altri prodotti può essere fuorviante.

### Tumorigenesi

Nella popolazione controllata con placebo, si sono manifestati tumori in egual misura nei pazienti che assumevano sarilumab + DMARD e in quelli che assumevano placebo + DMARD (1,0 eventi per 100 anni-paziente).

Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza a lungo termine che assumeva sarilumab + DMARD e in quella che assumeva sarilumab in monoterapia, i tassi di tumorigenesi sono stati coerenti con quelli osservati nella popolazione controllata con placebo (vedere paragrafo 4.4).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non c'è un trattamento specifico per il sovradosaggio di sarilumab. In caso di sovradosaggio, è necessario tenere il paziente sotto stretta osservazione, somministrargli un trattamento sintomatico ed istituire le misure di sostegno necessarie.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC14

#### Meccanismo d'azione

Sarilumab è un anticorpo monoclonale umano (sottotipo IgG1) che si lega specificamente ai recettori dell'IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) sia solubili che legati alla membrana e inibisce la segnalazione mediata dall'IL-6 che coinvolge la glicoproteina 130 (gp130), proteina ubiquitaria trasduttrice del segnale, e il trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione 3 (STAT-3).

Nei test funzionali su cellule umane, sarilumab è stato in grado di bloccare la cascata del segnale dell'IL-6, misurato in termini di inibizione dello STAT-3, solo in presenza di IL-6.

L'IL-6 è una citochina pleiotropica che stimola risposte cellulari diversificate quali proliferazione, differenziazione, sopravvivenza e apoptosi e che può attivare gli epatociti per rilasciare proteine di fase acuta, quali la proteina C-reattiva (CRP) e la proteina amiloide sierica A. Alti livelli di IL-6 si trovano nel liquido sinoviale dei pazienti che soffrono di artrite reumatoide e giocano un ruolo sia nell'infiammazione patologica che nella distruzione articolare che sono segni distintivi dell'AR. L'IL-6 partecipa a svariati processi fisiologici quali la migrazione e l'attivazione dei linfociti T, dei linfociti B, dei monociti e degli osteoclasti che portano all'infiammazione sistemica, all'infiammazione sinoviale e all'erosione ossea dei pazienti con AR.

L'attività di sarilumab nel ridurre l'infiammazione è associata ad alterazioni di laboratorio quali la diminuzione dell'ANC e l'aumento dei lipidi (vedere paragrafo 4.4).

#### Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione sottocutanea (SC) di una singola dose di sarilumab 200 mg e 150 mg in pazienti con AR, è stata osservata una rapida riduzione dei livelli di CRP. I livelli si sono ridotti fino a raggiungere quelli normali già 4 giorni dopo l'inizio del trattamento. Dopo la somministrazione di una dose singola di sarilumab, nei pazienti con AR, l'ANC è sceso al punto più basso 3-4 giorni dopo per poi ritornare verso i valori basali (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con sarilumab ha determinato una diminuzione del fibrinogeno e del siero amiloide A, oltre ad aumenti dell'emoglobina e dell'albumina sierica.

#### Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di sarilumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati (MOBILITY e TARGET erano studi controllati con placebo e MONARCH era uno studio controllato con comparatore attivo) in pazienti di età superiore a 18 anni con artrite reumatoide attiva da moderata a severa diagnosticata secondo i criteri dell'American College of Rheumatology (ACR). I pazienti avevano almeno 8 articolazioni dolorabili e 6 tumefatte al basale.

#### *Studi controllati con placebo*

Lo studio MOBILITY ha valutato 1.197 pazienti con AR con risposta inadeguata al MTX. I pazienti hanno ricevuto sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg o placebo ogni 2 settimane con MTX concomitante. Gli endpoint primari erano la percentuale di pazienti che avevano raggiunto una risposta ACR20 alla settimana 24, le variazioni dal basale nel punteggio riportato nel Questionario di valutazione dello stato di salute - Indice di disabilità (HAQ-DI) alla settimana 16 e la variazione dal basale del punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijde (mTSS) alla settimana 52.

Lo studio TARGET ha valutato 546 pazienti con AR che avevano avuto una risposta clinica inadeguata o erano intolleranti a uno o più antagonisti del TNF- $\alpha$ . I pazienti hanno ricevuto sarilumab 200 mg, sarilumab 150 mg o placebo ogni 2 settimane con DMARD convenzionali (cDMARD) concomitanti. Gli endpoint primari erano la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta ACR20 alla Settimana 24 e le variazioni dal basale del punteggio HAQ-DI alla settimana 12.

#### *Risposta clinica*

Le percentuali di pazienti trattati con sarilumab + DMARD che hanno raggiunto risposte ACR20, ACR50 e ACR70 negli studi MOBILITY e TARGET sono indicate nella Tabella 4. In entrambi gli studi, i pazienti trattati con 200 mg o 150 mg di sarilumab + DMARD ogni due settimane presentavano tassi di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 più elevati rispetto ai pazienti trattati con placebo alla settimana 24. Queste risposte sono perdurate per 3 anni di terapia in uno studio di estensione in aperto.

In MOBILITY, una percentuale maggiore di pazienti trattati con sarilumab 200 mg o 150 mg ogni due settimane insieme a MTX ha raggiunto la remissione, definita dal punteggio di attività della malattia con valutazione su 28 articolazioni e l'indice del livello di proteina C reattiva (DAS28-CRP) < 2,6 rispetto a quelli trattati con placebo + MTX alla settimana 52. I risultati a 24 settimane di TARGET sono stati simili a quelli a 52 settimane di MOBILITY (vedere Tabella 4).

**Tabella 4:** Risposta clinica alle settimane 12, 24 e 52 negli studi controllati con placebo MOBILITY e TARGET

	Percentuale di pazienti					
	MOBILITY			TARGET		
	Pazienti con risposta inadeguata al MTX			Pazienti con risposta inadeguata agli inibitori del TNF		
Placebo + MTX N = 398	Sarilumab 150 mg + MTX N = 400	Sarilumab 200 mg + MTX N = 399	Placebo + cDMA RD* N = 181	Sarilumab 150 mg + cDMARD* N = 181	Sarilumab 200 mg + cDMARD* N = 184	
<b>Settimana 12</b>						
<b>Remissione DAS28-CRP (&lt; 2,6)</b>	4,8%	18,0% <sup>†††</sup>	23,1% <sup>†††</sup>	3,9%	17,1% <sup>†††</sup>	17,9% <sup>†††</sup>
<b>ACR20</b>	34,7%	54,0% <sup>†††</sup>	64,9% <sup>†††</sup>	37,6%	54,1% <sup>†</sup>	62,5% <sup>†††</sup>
<b>ACR50</b>	12,3%	26,5% <sup>†††</sup>	36,3% <sup>†††</sup>	13,3%	30,4% <sup>†††</sup>	33,2% <sup>†††</sup>
<b>ACR70</b>	4,0%	11,0% <sup>††</sup>	17,5% <sup>†††</sup>	2,2%	13,8% <sup>†††</sup>	14,7% <sup>†††</sup>
<b>Settimana 24</b>						
<b>Remissione DAS28-CRP (&lt; 2,6)</b>	10,1%	27,8% <sup>†††</sup>	34,1% <sup>†††</sup>	7,2%	24,9% <sup>†††</sup>	28,8% <sup>†††</sup>
<b>ACR20<sup>‡</sup></b>	33,4%	58,0% <sup>†††</sup>	66,4% <sup>†††</sup>	33,7%	55,8% <sup>†††</sup>	60,9% <sup>†††</sup>
<b>ACR50</b>	16,6%	37,0% <sup>†††</sup>	45,6% <sup>†††</sup>	18,2%	37,0% <sup>†††</sup>	40,8% <sup>†††</sup>
<b>ACR70</b>	7,3%	19,8% <sup>†††</sup>	24,8% <sup>†††</sup>	7,2%	19,9% <sup>††</sup>	16,3% <sup>†</sup>
<b>Settimana 52</b>						
<b>Remissione DAS28-CRP (&lt; 2,6)</b>	8,5%	31,0% <sup>†††</sup>	34,1% <sup>†††</sup>	NA <sup>§</sup>	NA <sup>§</sup>	NA <sup>§</sup>
<b>ACR20</b>	31,7%	53,5% <sup>†††</sup>	58,6% <sup>†††</sup>			
<b>ACR50</b>	18,1%	40,0% <sup>†††</sup>	42,9% <sup>†††</sup>			
<b>ACR70</b>	9,0%	24,8%	26,8%			
<b>Risposta clinica importante<sup>¶</sup></b>	3,0%	12,8% <sup>†††</sup>	14,8% <sup>†††</sup>			

\* I cDMARD dello studio TARGET comprendevano MTX, sulfasalazina, leflunomide e idrossiclorochina

<sup>†</sup> Valore p < 0,01 per la differenza dal placebo

<sup>††</sup> Valore p < 0,001 per la differenza dal placebo

<sup>†††</sup> Valore p < 0,0001 per la differenza dal placebo

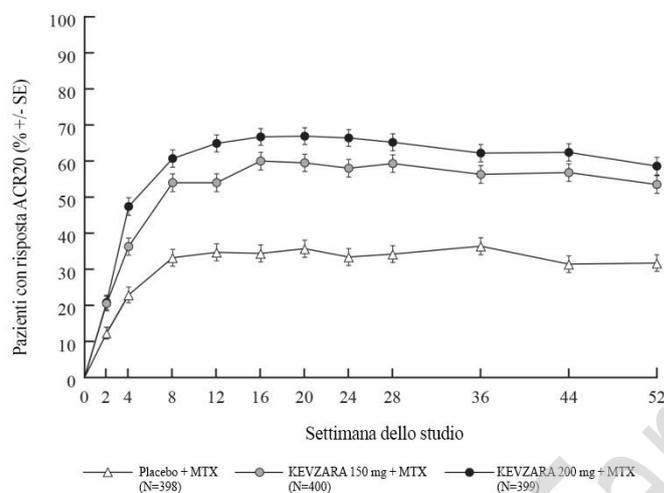
<sup>‡</sup> Endpoint primario

<sup>§</sup> NA=Non applicabile, dato che TARGET era uno studio di 24 settimane

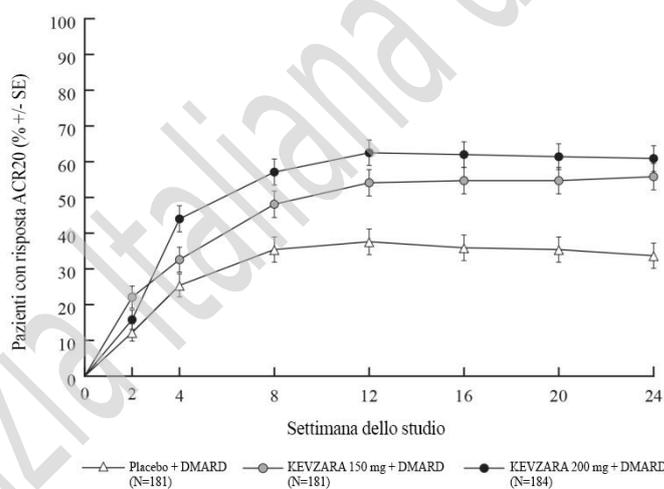
<sup>¶</sup> Risposta clinica importante = ACR70 per almeno 24 settimane consecutive durante il periodo di 52 settimane

In entrambi gli studi MOBILITY e TARGET sono stati osservati tassi di risposta ACR20 superiori rispetto al placebo entro 2 settimane, che sono stati mantenuti per l'intera durata degli studi (vedere Figure 1 e 2).

**Figura 1:** Percentuale di risposta ACR20 per visita in MOBILITY



**Figura 2:** Percentuale di risposta ACR20 per visita in TARGET



I risultati dei componenti dei criteri di risposta ACR alla settimana 24 in MOBILITY e TARGET sono indicati nella Tabella 5. I risultati a 52 settimane di MOBILITY sono stati simili a quelli a 24 settimane di TARGET.

**Tabella 5:** Riduzioni medie fra basale e settimana 24 nei componenti del punteggio ACR

Componente (intervallo)	MOBILITY			TARGET		
	Placebo + MTX (N = 398)	Sarilumab 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	Sarilumab 200 mg q2w* + MTX (N = 399)	Placebo + cDMARD (N = 181)	Sarilumab 150 mg q2w* + cDMARD (N = 181)	Sarilumab 200 mg q2w* + cDMARD (N = 184)
Articolazioni dolorabili (0-68)	-14,38	-19,25 <sup>†††</sup>	-19,00 <sup>†††</sup>	-17,18	-17,30 <sup>†</sup>	-20,58 <sup>†††</sup>
Articolazioni tumefatte (0-66)	-8,70	-11,84 <sup>†††</sup>	-12,43 <sup>†††</sup>	-12,12	-13,04 <sup>††</sup>	-14,03 <sup>†††</sup>
VAS del dolore <sup>†</sup> (0-100 mm)	-19,43	-30,75 <sup>†††</sup>	-34,35 <sup>†††</sup>	-27,65	-36,28 <sup>††</sup>	-39,60 <sup>†††</sup>
VAS globale del medico <sup>‡</sup> (0-100 mm)	-32,04	-40,69 <sup>†††</sup>	-42,65 <sup>†††</sup>	-39,44	-45,09 <sup>†††</sup>	-48,08 <sup>†††</sup>
VAS globale del paziente <sup>‡</sup> (0-100 mm)	-19,55	-30,41 <sup>†††</sup>	-35,07 <sup>†††</sup>	-28,06	-33,88 <sup>††</sup>	-37,36 <sup>†††</sup>
HAQ-DI (0-3)	-0,43	-0,62 <sup>†††</sup>	-0,64 <sup>†††</sup>	-0,52	-0,60 <sup>†</sup>	-0,69 <sup>††</sup>
CRP	-0,14	-13,63 <sup>†††</sup>	-18,04 <sup>†††</sup>	-5,21	-13,11 <sup>†††</sup>	-29,06 <sup>†††</sup>

\*q2w = ogni 2 settimane

<sup>‡</sup> Scala analogico-visiva

<sup>†</sup> Valore p < 0,01 per la differenza dal placebo

<sup>††</sup> Valore p < 0,001 per la differenza dal placebo

<sup>†††</sup> Valore p < 0,0001 per la differenza dal placebo

### Risposta radiografica

In MOBILITY, il danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente ed è stato espresso in termini di variazione del punteggio totale di Sharp modificato da van der Heijde (mTSS) e dei suoi componenti, il punteggio di erosione e il punteggio di restringimento dello spazio articolare alla settimana 52. Sono state ottenute radiografie delle mani e dei piedi al basale, a 24 settimane e a 52 settimane e valutate indipendentemente da almeno due lettori ben addestrati che agivano in cieco rispetto al gruppo di trattamento cui fosse stato assegnato il paziente e al numero di visita.

Entrambe le dosi di sarilumab + MTX sono state superiori a placebo + MTX nella variazione dal basale del mTSS a 24 e a 52 settimane (vedere Tabella 6). È stata segnalata una progressione inferiore dei punteggi sia dell'erosione che del restringimento dello spazio articolare a 24 e a 52 settimane nei gruppi di trattamento con sarilumab rispetto al gruppo del placebo.

Il trattamento con sarilumab + MTX è stato associato a una progressione radiografica significativamente inferiore del danno strutturale rispetto al placebo. Alla settimana 52, il 55,6% dei pazienti che assumevano sarilumab 200 mg e il 47,8% dei pazienti che assumevano sarilumab 150 mg non riportava alcuna progressione del danno strutturale (definito come variazione del TSS di zero o meno) rispetto al 38,7% dei pazienti che assumevano il placebo.

Il trattamento con sarilumab 200 mg e 150 mg + MTX ha inibito la progressione del danno strutturale rispettivamente del 91% e del 68%, rispetto a placebo + MTX alla settimana 52.

L'efficacia di sarilumab con DMARD concomitanti sull'inibizione della progressione radiografica che è stata valutata nell'ambito degli endpoint primari alla settimana 52 di MOBILITY è stata mantenuta fino a tre anni dopo l'inizio del trattamento.

**Tabella 6:** Variazione radiografica media dal basale alle settimane 24 e 52 in MOBILITY

	MOBILITY		
	Pazienti con risposta inadeguata al MTX		
	Placebo + MTX (N = 398)	Sarilumab 150 mg q2w* + MTX (N = 400)	Sarilumab 200 mg q2w* + MTX (N = 399)
<b>Variazione media alla settimana 24</b>			
<b>Punteggio totale di Sharp modificato (mTSS)</b>	1,22	0,54 <sup>†</sup>	0,13 <sup>††</sup>
<b>Punteggio di erosione (0-280)</b>	0,68	0,26 <sup>†</sup>	0,02 <sup>††</sup>
<b>Punteggio di restringimento dello spazio articolare</b>	0,54	0,28	0,12 <sup>†</sup>
<b>Variazione media alla settimana 52</b>			
<b>Punteggio totale di Sharp modificato (mTSS) ‡</b>	2,78	0,90 <sup>††</sup>	0,25 <sup>††</sup>
<b>Punteggio di erosione (0-280)</b>	1,46	0,42 <sup>††</sup>	0,05 <sup>††</sup>
<b>Punteggio di restringimento dello spazio articolare</b>	1,32	0,47 <sup>†</sup>	0,20 <sup>††</sup>

\* q2w= ogni 2 settimane

<sup>†</sup> Valore p <0,001

<sup>††</sup> Valore p <0,0001

<sup>‡</sup> Endpoint primario

#### *Risposta della funzionalità fisica*

In MOBILITY e TARGET sono state valutate la funzionalità fisica e la disabilità mediante il Questionario di valutazione dello stato di salute - Indice di disabilità (HAQ-DI). I pazienti che assumevano sarilumab 200 mg o 150 mg + DMARD ogni due settimane hanno dimostrato un miglioramento maggiore della funzionalità fisica dal basale rispetto al gruppo del placebo alla settimana 16 e alla settimana 12, rispettivamente, in MOBILITY e TARGET.

MOBILITY ha dimostrato un miglioramento significativo della funzionalità fisica, misurata mediante l'HAQ-DI alla Settimana 16 rispetto al placebo (-0,58, -0,54 e -0,30 rispettivamente per sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX e placebo + MTX, ogni due settimane). TARGET ha dimostrato un miglioramento significativo di punteggi HAQ-DI alla settimana 12 rispetto al placebo (-0,49, -0,50 e -0,29 rispettivamente per sarilumab 200 mg + DMARD, sarilumab 150 mg + DMARD e placebo + DMARD, ogni due settimane).

In MOBILITY, il miglioramento della funzionalità fisica misurato mediante il questionario HAQ-DI è stato mantenuto fino alla settimana 52 (-0,75, -0,71 e -0,46 rispettivamente per i gruppi di trattamento sarilumab 200 mg + MTX, sarilumab 150 mg + MTX e placebo + MTX).

I pazienti trattati con sarilumab + MTX (il 47,6% nel gruppo di trattamento 200 mg e il 47,0% nel gruppo di trattamento 150 mg) hanno ottenuto un miglioramento clinicamente rilevante nell'HAQ-DI (variazione dal basale di  $\geq 0,3$  unità) alla settimana 52 rispetto al 26,1% del gruppo di trattamento con placebo + MTX.

#### *Esiti riferiti dal paziente*

Lo stato generale di salute è stato valutato mediante questionario Short Form Health Survey (SF-36). In MOBILITY e TARGET, i pazienti che assumevano sarilumab 200 mg + DMARD ogni due settimane o sarilumab 150 mg + DMARD ogni due settimane hanno dimostrato un miglioramento

maggiore dal basale rispetto al gruppo del placebo nel riepilogo della componente fisica (PCS) e nessun peggioramento del riepilogo della componente mentale (MCS) alla settimana 24. I pazienti che assumevano sarilumab 200 mg + DMARD hanno segnalato un miglioramento maggiore rispetto al placebo in ambiti quali *funzionalità fisica, ruolo fisico, dolore corporeo, percezione generale della salute, vitalità, funzione sociale e salute mentale*.

L'affaticamento è stato valutato mediante la scala di valutazione funzionale della terapia per le malattie croniche (FACIT)-Affaticamento. In MOBILITY e TARGET, i pazienti che assumevano sarilumab 200 mg + DMARD ogni due settimane o sarilumab 150 mg + DMARD ogni due settimane hanno dimostrato un miglioramento maggiore dal basale rispetto al gruppo placebo + DMARD.

#### *Studio controllato con comparatore attivo*

MONARCH era uno studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, double-dummy che ha confrontato sarilumab 200 mg in monoterapia con adalimumab 40 mg in monoterapia somministrato sottocute ogni due settimane in 369 pazienti con AR attiva da moderata a severa ritenuti inappropriati al trattamento con MTX, compresi quelli che erano intolleranti o caratterizzati da risposta inadeguata al MTX.

Sarilumab 200 mg si è dimostrato superiore ad adalimumab 40 mg nella riduzione dell'attività di malattia e nel miglioramento della funzione fisica, con un numero maggiore di pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica in 24 settimane (vedere Tabella 7).

**Tabella 7:** Risultati di efficacia di MONARCH

	<b>Adalimumab 40 mg q2w* (N=185)</b>	<b>Sarilumab 200 mg q2w (N=184)</b>
<b>DAS28-ESR (endpoint primario)</b> Valore p rispetto ad adalimumab	-2,20 (0,106)	-3,28 (0,105) < 0,0001
<b>Remissione DAS28-ESR (&lt; 2,6), n (%)</b> Valore p rispetto ad adalimumab	13 (7,0%)	49 (26,6%) < 0,0001
<b>Risposta ACR20, n (%)</b> Valore p rispetto ad adalimumab	108 (58,4%)	132 (71,7%) 0,0074
<b>Risposta ACR50, n (%)</b> Valore p rispetto ad adalimumab	55 (29,7%)	84 (45,7%) 0,0017
<b>Risposta ACR70, n (%)</b> Valore p rispetto ad adalimumab	22 (11,9%)	43 (23,4%) 0,0036
<b>HAQ-DI</b> Valore p rispetto ad adalimumab	-0,43 (0,045)	-0,61 (0,045) 0,0037

\*Comprende i pazienti che hanno aumentato la frequenza del dosaggio di adalimumab 40 mg a ogni settimana per risposta inadeguata

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con sarilumab (sarilumab) in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con artrite idiopatica cronica (compresa l'artrite reumatoide, la spondiloartrite, l'artrite psoriasica e l'artrite idiopatica giovanile) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di sarilumab è stata caratterizzata in 2.186 pazienti con AR trattati con sarilumab che comprendevano 751 pazienti trattati con dosi sottocutanee da 150 mg e 891 pazienti trattati con dosi sottocutanee da 200 mg ogni due settimane per un periodo fino a 52 settimane.

## Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di sarilumab dopo iniezione SC è stata stimata essere dell'80% attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione. Il valore mediano di  $t_{max}$  dopo una singola dose sottocutanea è stato osservato dopo 2-4 giorni. Dopo dosi multiple da 150 a 200 mg ogni due settimane, lo stato stazionario era raggiunto in 12-16 settimane con un accumulo di 2-3 volte rispetto all'esposizione dopo dose singola.

Per quanto riguarda il regime da 150 mg ogni due settimane, l'area sotto la curva (AUC) media stimata allo stato stazionario ( $\pm$  deviazione standard, SD),  $C_{min}$ , e  $C_{max}$  di sarilumab erano rispettivamente  $210 \pm 115$  mg.giorno/L,  $6,95 \pm 7,60$  mg/L e  $20,4 \pm 8,27$  mg/L.

Per quanto riguarda il regime da 200 mg ogni due settimane, l'AUC media stimata allo stato stazionario ( $\pm$  SD),  $C_{min}$ , e  $C_{max}$  di sarilumab erano rispettivamente  $396 \pm 194$  mg.giorno/L,  $16,7 \pm 13,5$  mg/L e  $35,4 \pm 13,9$  mg/L.

In uno studio di usabilità l'esposizione a sarilumab dopo 200 mg Q2W è stata leggermente superiore ( $C_{max} + 24-34\%$ ,  $AUC_{(0-2w)} + 7-21\%$ ) dopo l'uso di una penna preriempita rispetto alla siringa preriempita.

## Distribuzione

Nei pazienti affetti da AR, il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario era di 8,3 L.

## Biotrasformazione

Il pathway metabolico di sarilumab non è stato caratterizzato. Quale anticorpo monoclonale, ci si aspetta che sarilumab sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi mediante pathways catabolici nello stesso modo in cui ciò avviene per le IgG endogene.

## Eliminazione

Sarilumab viene eliminato tramite vie parallele lineari e non lineari. Alle concentrazioni più elevate l'eliminazione avviene prevalentemente attraverso la via proteolitica lineare non saturabile, mentre a quelle più basse, l'eliminazione non lineare saturabile target-mediata è la predominante. Queste vie parallele di eliminazione determinano un'emivita iniziale di 8-10 giorni, e si stima un'emivita effettiva allo stato stazionario di 21 giorni.

Dopo l'ultima dose allo stato stazionario di 150 mg e 200 mg di sarilumab, i tempi mediani per arrivare ad una concentrazione non rilevabile sono rispettivamente di 30 e 49 giorni.

Gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati per via renale o epatica.

## Linearità/non linearità

Nei pazienti con AR è stato osservato un aumento più che proporzionale alle dosi dell'esposizione farmacocinetica. Allo stato stazionario, l'esposizione nell'arco dell'intervallo di dosaggio misurato mediante area sotto la curva (AUC) è aumentata di circa 2 volte con un aumento di 1,33 volte della dose da 150 a 200 mg ogni due settimane.

## Interazioni con i substrati del CYP450

Simvastatina è un substrato del CYP3A4 e OATP1B1. In 17 pazienti con AR, una settimana dopo la somministrazione sottocutanea singola di sarilumab 200 mg, l'esposizione a simvastatina e simvastatina acida è diminuita del 45% e del 36% rispettivamente (vedere paragrafo 4.5).

## Popolazioni speciali

### *Età, genere, etnia e peso corporeo*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione condotte sui pazienti adulti con AR (di età compresa fra 18 e 88 anni con il 14% al di sopra dei 65 anni) hanno dimostrato che l'età, il genere e la razza non hanno influenzato in modo significativo la farmacocinetica del sarilumab.

Il peso corporeo ha influito sulla farmacocinetica di sarilumab. Nei pazienti con peso corporeo più elevato (>100 Kg), entrambe le dosi da 150 mg e 200 mg hanno dimostrato di essere efficaci; tuttavia i pazienti di peso >100 Kg hanno ricevuto benefici terapeutici maggiori con la dose da 200 mg.

### *Danno renale*

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto del danno renale sulla farmacocinetica di sarilumab. Un danno renale da lieve a moderato non ha influito sulla farmacocinetica di sarilumab. Non è necessaria alcuna correzione della dose nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Non sono stati studiati pazienti con danno renale grave.

### *Compromissione epatica*

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di sarilumab (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, valutazione del rischio di carcinogenicità e studi di tossicità sulla riproduzione e lo sviluppo.

Non sono stati effettuati studi su modelli animali a lungo termine per stabilire la potenziale carcinogenicità del sarilumab. Il peso dell'evidenza di inibizione dell'IL-6R $\alpha$  indica soprattutto effetti antitumorali mediati da meccanismi multipli che comportano prevalentemente l'inibizione di STAT-3. Gli studi *in vitro* e *in vivo* con sarilumab che utilizzavano linee cellulari tumorali umane hanno evidenziato l'inibizione dell'attivazione di STAT-3 e l'inibizione della crescita tumorale nei modelli animali con xenotrapianto di tumore umano.

Gli studi di fertilità condotti su topi maschi e femmine utilizzando un anticorpo surrogato murino contro l'IL-6R $\alpha$  di topo non hanno evidenziato alcuna compromissione della fertilità.

In uno studio potenziato sulla tossicità evolutiva comprensivo di casi pre e post-natali eseguito su scimmie *Cynomolgus* gravide è stato somministrato sarilumab una volta alla settimana per via endovenosa dalle prime fasi della gestazione alla nascita naturale (circa 21 settimane). L'esposizione materna fino a circa 83 volte l'esposizione umana in base all'AUC dopo dosi sottocutanee di 200 mg ogni 2 settimane, non ha causato alcun effetto materno o embrio-fetale. Sarilumab non ha avuto alcun effetto sul mantenimento della gravidanza né sui neonati valutati fino a 1 mese dopo la nascita in termini di misurazioni del peso corporeo, di parametri di sviluppo funzionale o morfologico, comprese le valutazioni scheletriche, di immunofenotipo dei linfociti del sangue periferico e di valutazioni microscopiche. Sarilumab è stato rilevato nel siero dei neonati fino a 1 mese di età. L'escrezione di sarilumab nel latte delle scimmie *Cynomolgus* non è stata studiata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Istidina

Arginina

Polisorbato 20

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, Kevzara deve essere somministrato entro 14 giorni e non deve essere conservato al di sopra di 25 °C.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tutte le presentazioni contengono 1,14 ml di soluzione in una siringa (vetro di tipo 1) dotata di ago fisso in acciaio inossidabile e stantuffo in elastomero.

### Siringa preriempita da 150 mg:

La siringa preriempita per uso singolo ha un cappuccio dell'ago in elastomero stirene butadiene ed è dotata di asticella dello stantuffo in polistirene bianco e di una flangia per l'appoggio delle dita in polipropilene arancione chiaro.

### Siringa preriempita da 200 mg:

La siringa preriempita per uso singolo ha un cappuccio dell'ago in elastomero stirene butadiene ed è dotata di asticella dello stantuffo in polistirene bianco e di una flangia per l'appoggio delle dita in polipropilene arancione scuro.

### Penna preriempita da 150 mg:

I componenti della siringa sono pre-assemblati in una penna preriempita monouso con copri-ago giallo e cappuccio arancione chiaro.

### Penna preriempita da 200 mg:

I componenti della siringa sono pre-assemblati in una penna preriempita monouso con copri-ago giallo e cappuccio arancione scuro.

Confezioni disponibili:

- 1 siringa preriempita
- 2 siringhe preriempite
- Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite
- 1 penna preriempita
- 2 penne preriempite
- Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La siringa preriempita/penna preriempita deve essere ispezionata prima dell'uso. La soluzione non deve essere utilizzata se è torbida o ha cambiato colore o se contiene particelle o se qualsiasi parte del dispositivo presenta segni di danneggiamento.

Dopo aver estratto la siringa preriempita/penna preriempita dal frigorifero, è necessario farle raggiungere la temperatura ambiente (<25°C) attendendo 30 minuti per la siringa preriempita o 60 minuti per la penna preriempita, a seconda dei casi, prima di iniettare Kevzara.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Dopo l'uso la siringa/penna preriempita deve essere collocata in un contenitore resistente alle perforazioni e smaltita come richiesto dalle normative locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 giugno 2017  
Data dell'ultimo rinnovo:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals Inc.  
81 Columbia Turnpike  
Rensselaer  
12144  
Stati Uniti

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

### Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Kevzara in ogni Stato Membro il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH) deve concordare il contenuto e il formato della scheda di avvertenze per il paziente, incluse le modalità di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto rilevante, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH) deve assicurare che in ogni Stato Membro in cui è commercializzato Kevzara, tutti i medici che possono prescrivere Kevzara abbiano accesso alla scheda di avvertenze per il paziente.

- **La scheda di avvertenze per il paziente** deve contenere i seguenti messaggi chiave:
  - Un messaggio di avvertenza per ogni medico che tratta il paziente in qualsiasi momento, incluse situazioni di emergenza, che il paziente sta usando Kevzara.
  - Che il trattamento con Kevzara può aumentare il rischio di infezioni gravi, neutropenia e perforazione intestinale.
  - Educare il paziente su segni o sintomi che potrebbero rappresentare una infezione grave o perforazioni gastrointestinali affinché si rivolga immediatamente ad un medico.
  - Informazioni di contatto del medico che ha prescritto Kevzara.