DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KEVZARA® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para KEVZARA.

KEVZARA® (sarilumab) en inyección, para uso subcutáneo

Aprobación inicial en los Estados Unidos: 2017

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

- **Se han producido infecciones graves que han provocado hospitalización o muerte, incluidas infecciones bacterianas, virales, fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibieron KEVZARA. (5.1)**
- **Si se desarrolla una infección grave, interrumpa la administración de KEVZARA hasta que la infección esté controlada. (5.1)**
- **Se han informado casos de tuberculosis (TB). Antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA, debe realizar una prueba de TB latente; si el resultado es positivo, inicie el tratamiento para TB. (5.1)**
- **Vigile cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA. (5.1)**

CAMBIOS RECIENTES PRINCIPALES

Indicaciones y Uso (1)	06/2024
Dosis y Administración (2)	06/2024

INDICACIONES Y USO

KEVZARA® es un antagonista del receptor de interleucina-6 (IL-6) indicado para el tratamiento de:

- pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa que han mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). (1.1)
- pacientes adultos con polimialgia reumática (PMR) que han mostrado una respuesta inadecuada a corticoesteroides o no pueden tolerar la reducción gradual de corticoesteroides. (1.2)
- pacientes que pesan 63 kg o más con artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp). (1.3)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales para la administración

- No se recomienda iniciar KEVZARA en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2,000/mm^3, plaquetas inferiores a 150,000/mm^3 o transaminasas hepáticas por encima de 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Consulte la Información de Prescripción Completa (IPC) para obtener toda la información. (2.1)

Dosis Recomendada en AR

- La dosis recomendada es 200 mg subcutáneos, una vez cada 2 semanas. (2.2)
- Para AR, puede usarse KEVZARA en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FAME convencionales. (2.2)

Dosis Recomendada en PMR

- La dosis recomendada es 200 mg subcutáneos, una vez cada dos semanas en combinación con un curso de reducción gradual de corticoesteroides. (2.3)
- Para PMR, puede usarse KEVZARA en monoterapia después de la descontinuación de corticoesteroides. (2.3)

Dosis Recomendada en AIJp

- La dosis recomendada es 200 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas para pacientes con AIJp que pesan 63 kg o más usando la jeringa precargada de 200 mg/1.14 mL. (2.4)
- Para AIJp, KEVZARA puede usarse en monoterapia o en combinación con otros FAME convencionales. (2.4)

Modificación de la Dosificación en Citopenias, Anomalías de Enzimas Hepáticas e Infecciones

- Consulte la IPC para la información completa. (2.6)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección: 150 mg/1.14 mL y 200 mg/1.14 mL de solución en jeringa precargada de dosis única (3)
- Inyección: 150 mg/1.14 mL y 200 mg/1.14 mL de solución en pluma precargada de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

KEVZARA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al sarilumab o a cualquiera de los ingredientes inactivos. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones graves: Evitar el uso de KEVZARA durante una infección activa. (5.1)
- Neutropenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas: Dar seguimiento a los parámetros de laboratorio. (5.2)
- Perforación gastrointestinal (GI): El riesgo puede aumentarse con diverticulitis concurrente o el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroides (AINE) o corticoesteroides. Evaluar de inmediato los signos o síntomas abdominales agudos. (5.3)
- Reacciones de hipersensibilidad. (5.5)
- Vacunas de microbios vivos: Evitar el uso con KEVZARA. (5.7, 7.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son:

- Artritis reumatoide (incidencia ≥ 3%): neutropenia, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), eritema en el área de inyección, infecciones respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario. (6.1)
- Polimialgia reumática (incidencia ≥ 5%): neutropenia, leucopenia y prurito en el área de inyección. (6.1)
- Artritis idiopática juvenil poliarticular: nasofaringitis, neutropenia, infección del tracto respiratorio superior y eritema en el área de inyección. (6.1)

Para notificar la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con sanofi-aventis al 1-800-633-1610 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: Suspender el fármaco o el amamantamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. (8.2)

Consulte la sección 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del Medicamento. **Revisado: 05/2025**

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Artritis Reumatoide (AR)
- 1.2 Polimialgia Reumática (PMR)
- 1.3 Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Consideraciones generales antes de la administración
- 2.2 Dosis recomendada para artritis reumatoide
- 2.3 Dosis recomendada para polimialgia reumática
- 2.4 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular
- 2.5 Instrucciones para la preparación y la administración
- 2.6 Modificaciones de la dosificación para citopenias, anomalías de enzimas hepáticas o infecciones

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Anomalías de laboratorio
- 5.3 Perforación gastrointestinal
- 5.4 Inmunosupresión
- 5.5 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.6 Enfermedad hepática activa y deterioro hepático
- 5.7 Vacunas de microbios vivos

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Uso con otros fármacos
- 7.2 Interacciones con sustratos del CYP450
- 7.3 Vacunas de microbios vivos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático
- 8.7 Deterioro renal

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Artritis Reumatoide
- 14.2 Polimialgia Reumática
- 14.3 Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

Los pacientes tratados con KEVZARA presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden provocar hospitalización o muerte *[vea Advertencias y Precauciones (5.1), Reacciones Adversas (6.1)]*. También, se han informado infecciones oportunistas en pacientes que reciben KEVZARA. La mayoría de los pacientes que desarrollaron infecciones estaban usando inmunosupresores concomitantes, como metotrexato o corticoesteroides.

Evite el uso de KEVZARA en pacientes con infección activa.

Las infecciones informadas incluyen:

- **Tuberculosis activa, que puede presentar enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes deben realizarse una prueba de tuberculosis latente antes del uso de KEVZARA y durante la terapia. El tratamiento de la infección latente debe iniciarse antes del uso de KEVZARA.**
- **Infecciones fúngicas invasivas, como candidiasis y neumocistosis. Los pacientes con infecciones fúngicas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en lugar de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones debidas a patógenos oportunistas.**

Vigile cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA. Si se desarrolla una infección grave, interrumpa la administración de KEVZARA hasta que la infección esté controlada.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento con KEVZARA antes de iniciar la terapia en pacientes con infección crónica o recurrente.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide (AR)

KEVZARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han mostrado una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

1.2 Polimialgia reumática (PMR)

KEVZARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con polimialgia reumática que han mostrado una respuesta inadecuada a corticoesteroides o que no pueden tolerar la reducción gradual de corticoesteroides.

1.3 Artritis Idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

KEVZARA® está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa en pacientes que pesan 63 kg o más.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones generales antes de la administración

No se recomienda el uso concomitante con los FAME biológicos

El uso concurrente de KEVZARA con los FAME biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), los antagonistas de IL-1R, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación no han sido estudiados. Debe evitarse el uso de KEVZARA con los FAME biológicos debido a la posibilidad de un aumento en la inmunosupresión y un aumento en el riesgo de infección.

Evaluaciones recomendadas antes del tratamiento

- Recuento sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en inglés): No se recomienda iniciar el tratamiento con KEVZARA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3, o recuento plaquetario inferior a 150,000 por mm^3. Debe darse seguimiento a los parámetros de laboratorio *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Pruebas de función hepática (PFH): No se recomienda iniciar el tratamiento con KEVZARA en pacientes con niveles de alanina transaminasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) por encima de 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Debe darse seguimiento a los parámetros de laboratorio *[vea Dosis y Administración (2.6) y Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Parámetros de lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos): Evaluar los parámetros de lípidos al inicio. Debe darse seguimiento a los parámetros de laboratorio *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Evaluación de infección por tuberculosis activa y latente: Antes de iniciar KEVZARA, debe hacerse prueba de tuberculosis (TB) activa y latente. No debe administrarse KEVZARA a pacientes con TB activa. De arrojar un resultado positivo de infección latente, debe considerarse el tratamiento de TB antes del uso de KEVZARA *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.
- Evaluación de infecciones: Debe evitarse el uso de KEVZARA en pacientes con infecciones activas *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

2.2 Dosis recomendada en artritis reumatoide

La dosis recomendada de KEVZARA es 200 mg una vez cada dos semanas en inyección subcutánea *[ver Dosis y Administración (2.1)]*.

KEVZARA puede utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros FAME convencionales.

Debe modificarse la dosis según recomendado en la Tabla 1 si el paciente desarrolla neutropenia, trombocitopenia o anomalías de las enzimas hepáticas *[vea Dosis y Administración (2.6), Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

2.3 Dosis recomendada en polimialgia reumática

La dosis recomendada de KEVZARA es 200 mg una vez cada dos semanas en inyección subcutánea, en combinación con un curso de reducción gradual de corticoesteroides sistémicos *[vea Dosis y Administración (2.1)]*. KEVZARA puede utilizarse en monoterapia después de la descontinuación de los corticoesteroides.

Debe descontinuarse KEVZARA si el paciente desarrolla neutropenia (usando los resultados del RAN obtenidos al final del intervalo de dosificación), trombocitopenia o anomalías de las enzimas hepáticas *[vea Dosis y Administración (2.6), Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

2.4 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular

La dosis recomendada de KEVZARA para pacientes que pesan 63 kg o más es 200 mg una vez cada dos semanas administrados en inyección subcutánea (dosis máxima 200 mg). La dosificación en esta población de pacientes puede lograrse administrando 200 mg/1.14 mL en jeringa precargada. La pluma precargada no es para usarse en pacientes pediátricos *[vea Dosis y Administración (2.6), Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*. KEVZARA no está aprobado en pacientes pediátricos que pesan menos de 63 kg debido a que no hay disponible una forma de dosificación adecuada.

En pacientes con AIJp, KEVZARA puede usarse solo o en combinación con FAME convencionales.

2.5 Instrucciones para la preparación y la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas o cambio de color antes de su administración. La solución de KEVZARA debe ser transparente e incolora a amarillo pálido. No utilice la solución si está turbia, descolorida o contiene partículas, o si alguna parte de la jeringa precargada o de la pluma precargada parece dañada.

Rote las áreas de inyección con cada inyección. No inyecte en piel dolorida, lesionada ni con hematomas o cicatrices.

Pluma precargada y jeringa precargada

- KEVZARA es para usarse guiado por un profesional del cuidado de la salud. El paciente puede auto inyectarse o el cuidador del paciente puede administrar KEVZARA. Debe proveerse el adiestramiento apropiado a los pacientes y/o cuidadores respecto a la preparación y la administración de KEVZARA antes de su uso siguiendo las Instrucciones de Uso (IDU).
- Deje la jeringa precargada reposar a temperatura ambiente por 30 minutos antes de la inyección subcutánea. KEVZARA no debe calentarse de ninguna otra manera.
- Si se usa la pluma precargada, debe dejar la pluma precargada reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de la inyección subcutánea. KEVZARA no debe calentarse de ninguna otra manera.
- Infórmeles a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de la jeringa o la pluma (1.14 mL), que provee 200 mg o 150 mg de KEVZARA, según las instrucciones que se proveen en la IDU.
- La capacidad de los pacientes pediátricos para auto inyectarse la pluma precargada no ha sido probada.

2.6 Modificación de la dosis en caso de citopenias, anomalías de enzimas hepáticas o infecciones

Modificaciones de la dosis en pacientes con artritis reumatoide

- Anomalías de laboratorio: Modificar la dosis en caso de neutropenia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas como se muestra en la Tabla 1 *[vea Advertencias y Precauciones (5.2) y Farmacología Clínica (12.2)]*. Para los criterios de iniciar el tratamiento, refiérase a las recomendaciones de la dosis para AR *[vea Dosis y Administración (2.1, 2.2)]*.

Tabla 1: Modificación de la dosis en caso de neutropenia, trombocitopenia o elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con artritis reumatoide

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
RAN superior a 1,000	Mantener la dosis actual de KEVZARA.
RAN 500 a 1,000	Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que el RAN sea superior a 1,000. Luego, KEVZARA puede reanudarse a 150 mg cada dos semanas y aumentarse a 200 mg cada dos semanas cuando sea clínicamente apropiado.
RAN inferior a 500	Interrumpir KEVZARA.
Recuento Plaquetario Bajo	
Valor de laboratorio (células/mm^3)	**Recomendación**
50,000 a 100,000	Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que el recuento de plaquetas sea superior a 100,000. Luego, KEVZARA puede reanudarse a 150 mg cada dos semanas y aumentarse a 200 mg cada dos semanas cuando sea clínicamente apropiado.
Inferior a 50,000	Si se confirma mediante la repetición de la prueba, interrumpir KEVZARA.
Anomalías en las Enzimas Hepáticas	
Valor de Laboratorio	**Recomendación**
ALT o AST superior al LSN a 3 veces el LSN	Considerar la modificación de la dosis de los FAME concomitantes según sea clínicamente apropiado.
ALT o AST superior a 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que la ALT o AST sea inferior a 3 veces el LSN. Luego, KEVZARA puede reanudarse a 150 mg cada dos semanas y aumentarse a 200 mg cada dos semanas cuando sea clínicamente apropiado.
ALT o AST superior a 5 veces el LSN	Interrumpir KEVZARA.

- Infecciones: Si un paciente con AR desarrolla una infección grave o una infección oportunista, suspenda el tratamiento con KEVZARA hasta controlar la infección *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Modificaciones de la dosis en pacientes con polimialgia reumática

- Anomalías de laboratorio: Descontinúe KEVZARA en pacientes con PMR que desarrollan las siguientes anomalías de laboratorio *[vea Advertencias y Precauciones (5.2) y Farmacología Clínica (12.2)]*:
  - neutropenia (RAN inferior a 1,000 por mm^3 al finalizar el intervalo de dosificación)
  - trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100,000 por mm^3)
  - Elevaciones de AST o ALT de 3 veces el LSN

  No se han estudiado las modificaciones de la dosis en pacientes con PMR en estas condiciones. Para los criterios de iniciar el tratamiento, refiérase a las recomendaciones de la dosis para PMR *[vea Dosis y Administración (2.1, 2.3)]*.
- Infecciones: Si un paciente con PMR desarrolla una infección grave o una infección oportunista, suspenda el tratamiento con KEVZARA hasta controlar la infección *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Modificaciones de dosis en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

No se ha estudiado la reducción de dosis de KEVZARA en la población con AIJp. Descontinúe KEVZARA con niveles de ALT >5 ULN, recuento plaquetario $\leq$ 50,000 células/mm^3, recuento de neutrófilos <500 células/mm^3 asociado con infección. Suspenda la dosificación de KEVZARA con niveles de ALT >3 a $\leq$ 5 ULN, recuento plaquetario >50,000 a $\leq$ 100,000 células/mm^3 y recuento de neutrófilos $\geq$ 500 a <1000 células/mm^3, y hasta haber evaluado la condición clínica. La decisión de descontinuar KEVZARA debe estar basada en la evaluación médica de cada paciente. De ser apropiado, la dosis de metotrexato concomitante y/u otros medicamentos debe modificarse o descontinuarse.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 150 mg/1.14 mL y 200 mg/1.14 mL de solución transparente e incolora a amarillo pálido en una jeringa precargada de dosis única.

Inyección: 150 mg/1.14 mL y 200 mg/1.14 mL de solución transparente e incolora a amarillo pálido en una pluma precargada de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

KEVZARA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a sarilumab o a cualquiera de los ingredientes inactivos *[vea Advertencias y Precauciones (5.5) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Se han informado infecciones graves y en ocasiones mortales por patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, como KEVZARA. Entre las infecciones oportunistas, se informaron tuberculosis, candidiasis y neumocistosis con KEVZARA. Algunos pacientes presentaron una enfermedad diseminada en lugar de localizada y a menudo estaban usando inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides. Las infecciones graves más frecuentes observadas con KEVZARA en pacientes con AR fueron neumonía y celulitis *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*. Aunque no se han informado en estudios clínicos de KEVZARA, se han informado otras infecciones graves (p. ej., histoplasmosis, criptococosis, aspergilosis) en pacientes que reciben otros agentes inmunosupresores para el tratamiento de la AR.

Debe evitarse el uso de KEVZARA en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Deben considerarse los riesgos y los beneficios del tratamiento antes de iniciar KEVZARA en pacientes con:

- infección crónica o recurrente;
- antecedentes de infecciones graves u oportunistas;
- padecimientos subyacentes que pueden predisponer a infección;
- expuestos a tuberculosis; o que
- han vivido o viajado a zonas de tuberculosis endémica o micosis endémicas.

Debe darse seguimiento minucioso al desarrollo de signos o síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA, pues pueden disminuirse los signos y los síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de reactantes de fase aguda *[vea Dosis y Administración (2.6), Reacciones Adversas (6.1)]*.

Suspenda el tratamiento con KEVZARA si un paciente desarrolla una infección grave o una infección oportunista.

Deben llevarse a cabo pruebas diagnósticas inmediatas y completas apropiadas para un paciente inmunocomprometido que desarrolla una infección nueva durante el tratamiento con KEVZARA; debe iniciarse terapia antimicrobiana apropiada y dar seguimiento minucioso al paciente.

Tuberculosis

Evaluar al paciente por factores de riesgo de tuberculosis (TB) y hacer prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA. El paciente con TB latente debe tratarse con terapia antimicobacteriana regular antes de iniciar KEVZARA. Considere la terapia anti-TB antes de iniciar KEVZARA en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no puede confirmarse un curso de tratamiento adecuado, y en pacientes con una prueba negativa para TB latente, pero con factores de riesgo para infección de TB. Al considerar la terapia anti-TB, es apropiada la consulta con un médico experto en TB. Debe darse seguimiento minucioso por el posible desarrollo de signos y síntomas de TB, incluido en pacientes con una prueba negativa para infección de TB latente antes de iniciar la terapia.

Reactivación Viral

Se ha informado reactivación viral con las terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zóster en estudios clínicos con KEVZARA *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*. No se conoce el riesgo de reactivación de hepatitis B con KEVZARA ya que se excluyeron pacientes en riesgo de reactivación.

5.2 Anomalías de Laboratorio

Neutropenia

El tratamiento con KEVZARA se asoció con una mayor incidencia de disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), incluida la neutropenia *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*.

- Evaluar el recuento de neutrófilos antes del inicio de KEVZARA y dar seguimiento al recuento de neutrófilos de 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses a partir de entonces *[vea Farmacología Clínica (12.2)]*. Para recomendaciones respecto al inicio de la terapia con KEVZARA y las modificaciones de la dosis a base de los resultados del RAN, *vea Dosis y Administración (2.1 y 2.6)*.
- A base de la farmacodinámica de los cambios en el RAN *[vea Farmacología Clínica (12.2)]*, usar los resultados obtenidos al final del intervalo de dosificación cuando se considere la modificación de la dosis.

Trombocitopenia

El tratamiento con KEVZARA se asoció con una reducción de los recuentos plaquetarios en los estudios clínicos *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*.

- Evaluar el recuento plaquetario antes del inicio de KEVZARA y dar seguimiento a las plaquetas de 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses a partir de entonces. Para recomendaciones respecto al inicio de la terapia con KEVZARA y las modificaciones de la dosis a base de los resultados del recuento plaquetario, *vea Dosis y Administración (2.1 y 2.6)*.

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con KEVZARA se asoció con una mayor incidencia de elevaciones de las transaminasas. Estas elevaciones fueron transitorias y no produjeron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*. Se observó un aumento de la frecuencia y el grado de estas elevaciones cuando se utilizaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con KEVZARA.

- Evaluar los niveles de ALT/AST antes del inicio de KEVZARA y dar seguimiento a los niveles de ALT y AST de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Cuando esté clínicamente indicado, considerar otras pruebas de función hepática, como la bilirrubina. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con KEVZARA y las modificaciones de la dosis a base de las elevaciones de transaminasas, *vea Dosis y Administración (2.1 y 2.6*).

Anomalías de Lípidos

El tratamiento con KEVZARA se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, como colesterol LDL, colesterol HDL y/o triglicéridos *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*.

- Evaluar los parámetros de lípidos alrededor de entre 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento con KEVZARA, y luego, a intervalos de cerca de 6 meses.
- Tratar a los pacientes según las guías clínicas para el manejo de la hiperlipidemia.

5.3 Perforación Gastrointestinal

Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (GI) en estudios clínicos, principalmente como complicaciones de diverticulitis. El riesgo de la perforación GI puede aumentarse con diverticulitis concurrente o el uso concomitante AINE o corticoesteroides. Evaluar de inmediato a los pacientes que presentan síntomas abdominales de nuevo inicio *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*.

5.4 Inmunosupresión

El tratamiento con inmunosupresores puede generar un mayor riesgo de neoplasias malignas. Se desconoce el efecto del tratamiento con KEVZARA en el desarrollo de neoplasias malignas, pero se informaron neoplasias malignas en los estudios clínicos *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*.

5.5 Reacciones de Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en asociación con KEVZARA *[vea Reacciones Adversas (6.1)]*. Se informaron reacciones de hipersensibilidad que requirieron la interrupción del tratamiento en el 0.3% de los pacientes en ensayos controlados de AR. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción en el lugar de la inyección, erupción cutánea y urticaria. Aconsejar a los pacientes a buscar atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse de inmediato la administración de KEVZARA. No administrar KEVZARA a pacientes con hipersensibilidad conocida a sarilumab *[vea Contraindicaciones (4) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

5.6 Enfermedad Hepática Activa y Deterioro Hepático

No se recomienda el tratamiento con KEVZARA en pacientes con enfermedad hepática activa o deterioro hepático, ya que el tratamiento con KEVZARA se ha asociado con elevaciones de las transaminasas *[vea Reacciones Adversas (6.1), Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]*.

5.7 Vacunas de Microbios Vivos

Evitar el uso simultáneo de vacunas de organismos vivos durante el tratamiento con KEVZARA debido a un aumento potencial en el riesgo de infecciones; no se ha establecido la seguridad clínica de las vacunas de organismos vivos durante el tratamiento con KEVZARA. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de organismos vivos a los pacientes que reciben KEVZARA. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones de conformidad con las guías de inmunización actuales. El intervalo entre las vacunaciones de organismos vivos y el inicio de la terapia con KEVZARA debe ser congruente con las guías de vacunación actuales en relación con los agentes inmunosupresores *[vea Interacciones Farmacológicas (7.3)]*.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otras secciones de la rotulación:

- Infecciones graves *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*
- Neutropenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías de lípidos *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*
- Perforación gastrointestinal *[vea Advertencias y Precauciones (5.3)]*
- Inmunosupresión *[vea Advertencias y Precauciones (5.4)]*
- Reacciones de hipersensibilidad *[vea Advertencias y Precauciones (5.5)]*

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, la incidencia de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la incidencia de los estudios clínicos de otro fármaco y, puede que no refleje la incidencia observada en la práctica clínica.

Artritis Reumatoide

Todos los pacientes de los datos de seguridad descritos a continuación presentaban artritis reumatoide activa de moderada a severa.

La seguridad de KEVZARA en combinación con FAME convencionales fue evaluada a base de los datos de siete estudios, de los cuales dos fueron controlados con placebo, compuestos por 2887 pacientes (población de seguridad a largo plazo). De estos, 2170 pacientes recibieron KEVZARA durante al menos 24 semanas, 1546 durante al menos 48 semanas, 1020 durante al menos 96 semanas y 624 durante al menos 144 semanas.

La población controlada con placebo previa al rescate incluyó a pacientes de los dos estudios de eficacia en Fase 3 (Estudios 1 y 2) de las semanas 0 a 16 del Estudio 1 y las semanas 0 a 12 del Estudio 2, y se utilizó para evaluar las reacciones adversas frecuentes y las anomalías de laboratorio antes de permitir que los pacientes cambiaran de placebo a KEVZARA. En esta población, 582 pacientes, 579 pacientes y 579 pacientes recibieron KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg o placebo una vez cada dos semanas, respectivamente, en combinación con FAME convencionales.

La población controlada con placebo durante 52 semanas incluyó a pacientes de un estudio de Fase 2 de 12 semanas de duración y dos estudios de eficacia de Fase 3 (uno de 24 semanas de duración y otro de 52 semanas de duración). Esta población controlada con placebo incluyó a todos los sujetos de los períodos doble ciego controlados con placebo de cada estudio y fue analizada según su asignación de aleatorización original. En esta población, 661 pacientes, 660 pacientes y 661 pacientes recibieron KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg o placebo una vez cada dos semanas, respectivamente, en combinación con FAME convencionales.

La mayoría de los datos de seguridad se describen para la población previa al rescate. Para los eventos más raros, se utilizó la población controlada con placebo de 52 semanas.

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron infecciones.

Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes tratados con KEVZARA en combinación con FAME) observados con KEVZARA en los estudios clínicos fueron neutropenia, aumento de ALT, eritema en el lugar de inyección, infecciones respiratorias de las vías superiores e infecciones del tracto urinario.

En la población controlada con placebo previo al rescate, la interrupción prematura debido a reacciones adversas se produjo en el 8%, el 6% y el 3% de los pacientes tratados con KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg y placebo, respectivamente.

La reacción adversa más frecuente (superior al 1%) que provocó la interrupción de la terapia con KEVZARA fue la neutropenia.

Se evaluó el uso de KEVZARA en monoterapia en 132 pacientes, de los cuales 67 recibieron KEVZARA 200 mg y 65 pacientes recibieron KEVZARA 150 mg sin FAME concomitantes. El perfil de seguridad fue, por lo general, congruente con el de la población que recibió FAME concomitantes.

Infecciones Generales

En la población previa al rescate controlada con placebo, la incidencia de infecciones en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + FAME fue de 110 y 105 eventos por 100 años paciente, respectivamente, en comparación con 81 eventos por 100 años paciente en el grupo con placebo + FAME. Las infecciones informadas con mayor frecuencia (del 2% al 4% de los pacientes) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y nasofaringitis.

En la población controlada con placebo durante 52 semanas, el 0.8% de los pacientes (5 pacientes) tratados con KEVZARA 200 mg + FAME, el 0.6% (4 pacientes) tratados con KEVZARA 150 mg + FAME y el 0.5% (3 pacientes) tratados con placebo + FAME tuvieron un evento de herpes zóster *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

La incidencia global de infecciones con KEVZARA + FAME en la población de seguridad a largo plazo fue congruente con la incidencia en los períodos controlados de los estudios.

Infecciones Graves

En la población previa al rescate, la incidencia de infecciones graves en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + FAME fue de 3.8 y 4.4 eventos por 100 años paciente, respectivamente, en comparación con 2.5 eventos por 100 años paciente en el grupo con placebo + FAME. En la población controlada con placebo durante 52 semanas, la incidencia de infecciones graves en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + FAME fue de 4.3 y 3.0 eventos por 100 años paciente, respectivamente, en comparación con 3.1 eventos por 100 años paciente en el grupo con placebo + FAME.

En la población de seguridad a largo plazo, la incidencia global de infecciones graves fue congruente con la incidencia en los períodos controlados de los estudios. Las infecciones graves más frecuentes observadas incluyeron neumonía y celulitis. Se han informado casos de infección oportunista *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Perforación Gastrointestinal
En la población controlada con placebo de 52 semanas, un paciente en terapia con KEVZARA experimentó una perforación gastrointestinal (GI) (0.11 eventos por 100 años paciente).
En la población de seguridad a largo plazo, la incidencia global de perforación GI fue congruente con la incidencia en los períodos controlados de los estudios. Los informes de perforación GI fueron principalmente complicaciones de diverticulitis, incluida perforación GI inferior y absceso. La mayoría de los pacientes que desarrollaron perforaciones GI estaban usando medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) o corticoesteroides concomitantes. Se desconoce el aporte de estos medicamentos concomitantes en relación con KEVZARA en el desarrollo de perforaciones GI *[vea Advertencias y Precauciones (5.3)]*.

Reacciones de Hipersensibilidad
En la población previa al rescate controlada con placebo, la proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad fue mayor entre los tratados con KEVZARA (0.3% en 200 mg, 0.2% en 150 mg) que en el grupo de placebo (0%). La incidencia de interrupciones por hipersensibilidad en la población de seguridad a largo plazo fue congruente con el período controlado con placebo.

Reacciones en el Área de Inyección
En la población previa al réscate controlada con placebo, se informaron reacciones en el área de inyección en el 7% de los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg, el 6% que recibieron KEVZARA 150 mg y el 1% que recibieron placebo. Estas reacciones en el área de inyección (incluidos eritema y prurito) fueron leves en la mayoría de los pacientes y necesitaron la interrupción del fármaco en 2 (0.2%) pacientes que recibieron KEVZARA.

Anomalías de Laboratorio
Disminución del recuento de neutrófilos
En la población antes del rescate controlada con placebo, se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos menores de 1000 por mm^3 en el 6% y el 4% de los pacientes del grupo con KEVZARA 200 mg + FAME y KEVZARA 150 mg + FAME, respectivamente, en comparación con ningún paciente en los grupos con placebo + FAME. Se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos menores de 500 por mm^3 en el 0.7% de los pacientes tanto en el grupo con KEVZARA 200 mg + FAME como en el de KEVZARA 150 mg + FAME. La disminución del RAN no se asoció con la aparición de infecciones, incluidas infecciones graves.
En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones respecto a los recuentos de neutrófilos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados con placebo *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Disminución del recuento plaquetario
En la población antes del rescate controlada con placebo, se produjeron disminuciones en los recuentos plaquetarios menores de 100,000 por mm^3 en el 1% y el 0.7% de los pacientes con KEVZARA 200 mg y 150 mg + FAME, respectivamente, en comparación con ningún paciente de los que recibieron placebo + FAME, sin episodios hemorrágicos asociados.
En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones respecto a los recuentos plaquetarios fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados con placebo *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Elevación de las enzimas hepáticas
Las elevaciones de las enzimas hepáticas en la población antes del rescate controlada con placebo (KEVZARA + FAME o placebo + FAME) se resumen en la Tabla 2. En pacientes que presentaron elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del plan de tratamiento, como es la interrupción de KEVZARA o la reducción de la dosis, resultó en una disminución o normalización de las enzimas hepáticas *[vea Dosis y Administración (2.6)]*. Estas elevaciones no se asociaron con aumentos clínicamente relevantes de la bilirrubina directa ni se asociaron con evidencia clínica de hepatitis ni deterioro hepático *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Tabla 2: Incidencia de Elevaciones de las Enzimas Hepáticas en Adultos con Artritis Reumatoide Activa de Moderada a Severa*

	Placebo + FAME N=579	KEVZARA 150 mg + FAME N=579	KEVZARA 200 mg + FAME N=582
AST			
Superior al LSN hasta 3 veces el LSN o menos	15%	27%	30%
Superior a 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	0%	1%	1%
Superior a 5 veces el LSN	0%	0.7%	0.2%
ALT			
Superior al LSN hasta 3 veces el LSN o menos	25%	38%	43%
Superior a 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	1%	4%	3%
Superior a 5 veces el LSN	0%	1%	0.7%

LSN = límite superior de la normalidad

* Población de seguridad controlada con placebo en fase 3 durante el período previo al rescate

Anomalías de lípidos
Los parámetros de lípidos (LDL, HDL y triglicéridos) se evaluaron por primera vez a las 4 semanas después del inicio de KEVZARA + FAME en la población controlada con placebo. En este punto, se observaron aumentos sin aumentos adicionales a partir de entonces. A continuación, se resumen los cambios en los parámetros de lípidos con respecto al inicio hasta la Semana 4:

- La media del LDL aumentó en 12 mg/dL en el grupo de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + FAME y 16 mg/dL en el grupo de KEVZARA 200 mg cada dos semanas + FAME.
- La media de triglicéridos aumentó en 20 mg/dL en el grupo de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + FAME y 27 mg/dL en el grupo de KEVZARA 200 mg cada dos semanas + FAME.
- La media del HDL aumentó en 3 mg/dL en ambos grupos de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + FAME y KEVZARA 200 mg cada dos semanas + FAME.

En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones de los parámetros de lípidos fueron congruentes con lo observado en los estudios clínicos controlados con placebo.

Neoplasias Malignas
En la población controlada con placebo durante 52 semanas, se diagnosticaron 9 neoplasias malignas (tasa de eventos ajustada por la exposición de 1.0 evento por 100 años paciente) en pacientes que recibieron KEVZARA + FAME en comparación con 4 neoplasias malignas en pacientes del grupo control (tasa de eventos ajustada por la exposición de 1.0 evento por 100 años-paciente).
En la población de seguridad a largo plazo, la incidencia de neoplasias malignas fue congruente con lo observado en el período controlado con placebo *[vea Advertencias y Precauciones (5.4)]*.

Otras Reacciones Adversas
Las reacciones adversas que se produjeron en el 2% o más de los pacientes con KEVZARA + FAME y superiores a las observadas en pacientes con placebo + FAME se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas Frecuentes* en Adultos con Artritis Reumatoide Activa de Moderada a Severa†

Reacciones adversas	Placebo + FAME (N=579)	KEVZARA 150 mg + FAME (N=579)	KEVZARA 200 mg + FAME (N=582)
Neutropenia	0.2%	7%	10%
Aumento de la alanina aminotransferasa	2%	5%	5%
Eritema en el área de inyección	0.9%	5%	4%
Prurito en el área de inyección	0.2%	2%	2%
Infección de las vías respiratorias superiores	2%	4%	3%
Infección de las vías urinarias	2%	3%	3%
Hipertrigliceridemia	0.5%	3%	1%
Leucopenia	0%	0.9%	2%

*Reacciones adversas en un 2% o más en los grupos con KEVZARA 150 mg + FAME o KEVZARA 200 mg + FAME y superiores a lo observado en el grupo de placebo + FAME

†Población previa al rescate controlada con placebo

Las reacciones adversas médicamente relevantes que se produjeron con una incidencia inferior al 2% en pacientes con artritis reumatoide tratados con KEVZARA en estudios controlados fueron herpes oral.

Polimialgia Reumática
La seguridad fue estudiada en un estudio de Fase 3 (Estudio 3) en 117 pacientes con polimialgia reumática (PMR) de los que 59 recibieron KEVZARA 200 mg subcutáneos *[vea Estudios Clínicos (14.2)]*. De estos, 45 pacientes recibieron KEVZARA por al menos 24 semanas, 44 pacientes por al menos 40 semanas y 10 pacientes por al menos 52 semanas. La duración total de años paciente en la población de KEVZARA con PMR fue 47.37 años paciente durante 12 meses en un estudio doble ciego controlado con placebo.
Las reacciones adversas frecuentes que ocurrieron en ≥5% de los pacientes tratados con KEVZARA fueron neutropenia (15.3%), leucopenia (6.8%), estreñimiento (6.8%), erupción prurítica (5.1%), mialgia (6.8%), cansancio (5.1%) y prurito en el lugar de la inyección (5.1%).
Ocurrieron reacciones adversas graves de neutropenia en 2 pacientes (3.4%) en el grupo de KEVZARA en comparación con ningún paciente en el grupo placebo. En ambos casos de neutropenia, los participantes tuvieron un recuento de neutrófilos inferior a 500 por mm^3 sin infecciones que se resolvió después de la interrupción permanente del medicamento del estudio.
Las reacciones adversas más frecuentes que causaron la interrupción permanente de la terapia con KEVZARA fueron neutropenia en 3 pacientes (5.1%) e infección en 3 pacientes separados (5.1%), incluido COVID-19 (n=1), discitis intervertebral (n=1) y neumonía (n=1).
Infecciones Generales
En el Estudio 3, la proporción de pacientes con infecciones fue menor en el grupo de KEVZARA (37.3%) en comparación con el grupo placebo (50.0%). Dos pacientes (3.2%) en el grupo de KEVZARA y 1 paciente (1.7%) en el grupo placebo presentaron un evento de herpes zóster.
Infecciones graves
En el Estudio 3, la proporción de pacientes con infecciones graves fue similar en el grupo de KEVZARA (5.1%) en comparación con el grupo placebo (5.2%).
Reacciones en el Área de Inyección
En el Estudio 3, tres pacientes (5.1%) en el grupo de KEVZARA presentaron reacciones en el área de inyección de prurito, que fueron leves en cuanto a severidad. Ningún paciente en el grupo placebo presentó reacciones en el área de inyección.
Anomalías de Laboratorio
Disminución del recuento de neutrófilos
En el Estudio 3, ocurrieron disminuciones en el recuento de neutrófilos inferiores a 1,000 por mm^3 en el 12% del grupo tratado con KEVZARA y ningún paciente en el grupo tratado con placebo. Ocurrieron disminuciones en los recuentos de neutrófilos inferiores a 500 por mm^3 en el 3.4% de los pacientes tratados con KEVZARA en comparación con ningún paciente en el grupo tratado con placebo.
Disminución del recuento plaquetario
En el Estudio 3, ocurrieron disminuciones del recuento plaquetario de entre 75,000 a 100,000 por mm^3 en dos pacientes (3.4%) en el grupo de KEVZARA en comparación con ningún paciente en el grupo tratado con placebo. Estas disminuciones del recuento plaquetario fueron transitorias y no estuvieron asociadas con eventos hemorrágicos.
Elevación de enzimas hepáticas
En el Estudio 3, ninguno de los pacientes tratados con KEVZARA mostraron niveles de ALT o AST superiores a 3 veces el límite superior de lo normal (LSN). En el grupo tratado con placebo, 2 pacientes mostraron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN.
Anomalías de lípidos
En el Estudio 3, se observaron niveles de colesterol ≥299.27 mg/dL en 8/58 (13.8%) pacientes en el grupo de KEVZARA en comparación con 4/58 (6.9%) pacientes en el grupo placebo. Se observaron niveles de triglicéridos ≥407.4 mg/dL en 3/58 (5.2%) pacientes en el grupo de KEVZARA en comparación con 1/58 (1.7%) en el grupo placebo.
No se observaron diferencias significativas en la media del HDL entre el grupo de KEVZARA y el grupo placebo. En la Semana 52, se observaron aumentos medios desde el inicio en LDL y triglicéridos en el grupo de KEVZARA, aunque ambos se mantuvieron en el rango normal.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)
La seguridad de KEVZARA fue estudiada en pacientes de 2 a 17 años con AIJp que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia actual (Estudio 4) *[vea Estudios Clínicos (14.3)]*. Un total de 93 pacientes recibieron al menos una administración de la dosis recomendada: 79 (84.9%) pacientes recibieron la dosis recomendada por 52 semanas, 53 (57%) pacientes la recibieron por 96 semanas y 30 (32.2%) pacientes la recibieron por 156 semanas.
La mediana de duración general del tratamiento del estudio respecto a la dosis recomendada fue 672 días. La exposición acumulada del tratamiento para pacientes que recibieron la dosis recomendada en cualquier punto del estudio fue 184.1 años paciente.
Las reacciones adversas más comunes fueron nasofaringitis, neutropenia, infección del tracto respiratorio superior y eritema en el área de inyección.
La reacción adversa más común que provocó la descontinuación permanente de la terapia con KEVZARA fue neutropenia (5.4%).
No se identificaron reacciones adversas nuevas ni preocupaciones respecto a la seguridad en la población con AIJp en comparación con la población con AR.
Infecciones
En el Estudio 4, la incidencia de infecciones fue de 146.6 eventos por años paciente. Las infecciones más comunes observadas fueron nasofaringitis (36.6%) e infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) (14.0%).
Reacciones en el área de inyección
En el Estudio 4, ocurrieron reacciones en el área de inyección (RAI) en 13 (14.0%) pacientes y la RAI más común informada fue eritema en el área de inyección (9.7%). La mayor parte de estos eventos fueron leves y ninguna de las RAI requirieron la retirada del paciente del tratamiento ni la interrupción de la dosis.
Anomalías de laboratorio
Disminución del recuento de neutrófilos
En el Estudio 4, ocurrieron disminuciones en el recuento de neutrófilos menores de 1000 por mm^3 en 10/52 (19.2%) pacientes que pesaron ≥ 30 kg y 20/41 (48.8%) pacientes que pesaron de 10 a <30 kg. La frecuencia de la disminución del recuento de neutrófilos fue más alta hasta la Semana 12. La disminución de RAN no estuvo asociada con el surgimiento de infecciones, incluidas infecciones graves.
Disminución del recuento de monocitos
En el Estudio 4, ocurrieron disminuciones en el recuento de monocitos en 4 (4.3%) pacientes que fueron leves en severidad y no graves.
Elevación de enzimas hepáticas
En el Estudio 4, nueve (9.7%) pacientes mostraron elevaciones de ALT, incluido un (1.1%) paciente con ALT >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y hasta ≤ 5 veces el LSN, y dos (2.2%) pacientes con aumentos de ALT >5 veces el LSN y hasta ≤ 10 veces el LSN que provocaron la descontinuación permanente. Todos los pacientes se recuperaron.
Anomalías de lípidos
En el Estudio 4, se observaron niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1 x LSN) en un (1.1%) paciente. Tres (3.2%) pacientes mostraron elevaciones de triglicéridos, pero todas fueron leves y no graves. No se observaron cambios significativos en LDL, HDL ni colesterol total durante el periodo de tratamiento de 156 semanas.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso con Otros Fármacos
Los análisis farmacocinéticos poblacionales no detectaron ningún efecto del metotrexato (MTX) sobre la depuración de sarilumab. KEVZARA no ha sido investigado en combinación con inhibidores de JAK ni con FAME biológicos, como los antagonistas del TNF *[vea Dosis y Administración (2.2)]*.

7.2 Interacciones con los Sustratos del CYP450
Diversos estudios en seres humanos *in vitro* e *in vivo* limitados han demostrado que las citocinas y los moduladores de citocinas pueden influir en la expresión y actividad de enzimas específicas del citocromo P450 (CYP) y, por lo tanto, tienen el potencial de alterar la farmacocinética de fármacos administrados de forma concomitante que son sustratos de estas enzimas. La concentración elevada de la interleucina-6 (IL-6) puede disminuir la actividad del CYP, como en pacientes con AR y, por lo tanto, aumentar los niveles del fármaco en comparación con los sujetos sin AR. El bloqueo de la señalización de IL-6 por parte de antagonistas de IL-6Rα, como KEVZARA, pudieran revertir el efecto inhibidor de la IL-6 y restablecer la actividad del CYP, lo que provoca una alteración de las concentraciones del fármaco.
La modulación del efecto de la IL-6 sobre las enzimas del CYP por KEVZARA puede ser clínicamente relevante para sustratos del CYP con un estrecho índice terapéutico, en que la dosis se ajusta individualmente. Tras el inicio o la interrupción de KEVZARA, en pacientes tratados con fármacos sustratos de CYP, debe realizarse un seguimiento terapéutico del efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., teofilina) y ajustar la dosis individual del fármaco según sea necesario.
Debe tenerse precaución al coadministrar KEVZARA con fármacos sustratos de CYP3A4 cuando no es deseable reducir la eficacia, p. ej., anticonceptivos orales, lovastatina, atorvastatina, y otros. El efecto de KEVZARA en la actividad de la enzima CYP450 puede persistir durante varias semanas después de interrumpir el tratamiento *[vea Farmacología Clínica (12.3)]*.

7.3 Vacunas de Microbios Vivos
Evitar el uso simultáneo de vacunas de microbios vivos durante el tratamiento con KEVZARA *[vea Advertencias y Precauciones (5.7)]*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo
Resumen de Riesgo
Los datos limitados en humanos relacionados con KEVZARA en mujeres embarazadas no son suficientes para informar respecto al riesgo asociado con el fármaco en cuanto a defectos congénitos principales y abortos espontáneos. Los anticuerpos monoclonales, como el sarilumab, se transportan activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria del lactante expuesto en el útero *[vea Consideraciones Clínicas]*. A partir de los datos en animales, y de acuerdo con el mecanismo de acción, los niveles de inmunoglobulina (IgG), en respuesta a la exposición del antígeno, pueden reducirse en el feto/lactante de las madres tratadas *[vea Consideraciones Clínicas y Datos]*. En un estudio de reproducción en animales, compuesto por un estudio combinado de desarrollo embriofetal y pre y postnatal con macacos que recibieron una administración intravenosa de sarilumab, no hubo indicios de embriotoxicidad ni malformaciones fetales con exposiciones de hasta cerca de 84 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) *[vea Datos]*. La literatura sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir con la maduración y la dilatación del cuello uterino y la actividad contráctil miometrial, lo que provoca posibles retrasos en el parto *[vea Datos]*.
Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de congénitos importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, de pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. KEVZARA solo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Consideraciones Clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Los anticuerpos monoclonales se transportan cada vez más a través de la placenta a medida que progresa el embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre. Se deben considerar los riesgos y los beneficios antes de administrar vacunas de microbios vivos o atenuadas a lactantes expuestos a KEVZARA en el útero *[vea Advertencias y Precauciones (5.7)]*. A partir de los datos en animales, y de acuerdo con el mecanismo de acción, los niveles de IgG, en respuesta a la exposición del antígeno, pueden reducirse en el feto/lactante de las madres tratadas *[vea Datos]*.
Datos
Datos en Animales
En un estudio combinado de desarrollo embriofetal y pre y posnatal, macacas cinomolgus en gestación recibieron sarilumab en dosis intravenosas de 0, 5, 15 o 50 mg/kg/semana desde la confirmación de la preñez en el día de gestación (DG) 20, hasta el período de organogénesis (hasta cerca del DG 50), y continuó hasta el parto natural de lactantes hasta cerca del DG 165. El mantenimiento de la preñez no se vio afectado con ninguna dosis. Sarilumab no resultó ser embriotóxico ni teratógeno con exposiciones de hasta cerca de 84 veces la DMRH (a base del área bajo la curva [AUC] con dosis intravenosas maternas de hasta 50 mg/kg/semana). Sarilumab no tuvo efecto sobre el crecimiento y el desarrollo neonatal evaluados por hasta un mes después del nacimiento. Se detectó sarilumab en el suero de neonatos por hasta un mes después del nacimiento, lo que sugiere que el anticuerpo había cruzado la placenta.
Tras la exposición al antígeno, los títulos disminuidos de IgG atribuidos a la acción inmunosupresora del sarilumab fueron evidentes en estudios con macacos mayores, con exposiciones de hasta cerca de 80 veces la DMRH (a base del AUC con dosis intravenosas de hasta 50 mg/kg/semana) y en ratones jóvenes tratados con un anticuerpo análogo, que se une a la IL-6Rα murina para inhibir la señalización mediada por IL-6, en dosis subcutáneas de hasta 200 mg/kg/semana. Estos hallazgos sugieren el potencial de disminución de los títulos de IgG, tras la exposición a antígenos, en lactantes de madres tratadas con KEVZARA.
El parto se asocia con aumentos significativos de IL-6 en el cuello uterino y el miometrio. La literatura sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir con la maduración y la dilatación del cuello uterino y la actividad contráctil miometrial, lo que provoca posibles retrasos en el parto. Para ratones deficientes en IL-6 ($Il6^{-/-}$ ratones nulos), el parto se retrasó en relación con los ratones de tipo salvaje ($Il6^{+/+}$). La administración de IL-6 recombinante a ratones Il6-/- nulos restauró el tiempo normal del parto.

8.2 Lactancia
Resumen de Riesgo
No se dispone de información sobre la presencia de sarilumab en la leche materna humana, en los efectos del fármaco en el lactante materno ni los efectos del fármaco en la producción de leche. La IgG materna está presente en la leche materna. Si sarilumab se transfiere a la leche materna, se desconocen los efectos de la exposición local en el tracto gastrointestinal y la posible exposición sistémica limitada del lactante a sarilumab. La falta de datos clínicos durante la lactancia excluye la clara determinación del riesgo de KEVZARA para un lactante durante la lactancia; por lo tanto, se debe tomar en consideración los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de KEVZARA de la madre y los posibles efectos adversos de KEVZARA en el niño amamantado o de la enfermedad materna subyacente.

8.4 Uso Pediátrico
KEVZARA está aprobado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes pediátricos que pesan 63 kg o más. El uso de KEVZARA en esta población de pacientes está apoyado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de KEVZARA en adultos con AR, datos farmacocinéticos de pacientes adultos con AR y en un estudio de farmacocinética, farmacodinámica, hallazgo de dosis y seguridad en pacientes pediátricos con AIJp de 2 años o más. KEVZARA no está aprobado en pacientes pediátricos que pesan menos de 63 kg debido a que no hay disponible una forma de dosificación adecuada *[vea Reacciones Adversas (6.1), Farmacocinética (12.3) y Estudios Clínicos (14.1, 14.3)]*.
No se han establecido la seguridad ni la eficacia de KEVZARA en pacientes pediátricos con AIJp menores de 2 años.

8.5 Uso Geriátrico
De la cantidad total de pacientes con AR expuestos a KEVZARA en estudios clínicos *[vea Estudios Clínicos (14.1)]*, 450 pacientes (15%) tenían 65 años o más, mientras que 48 pacientes (1.6%) tenían 75 años o más. En los estudios clínicos, no se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre los pacientes más ancianos y los más jóvenes. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con KEVZARA y los tratados con placebo de 65 años o más fue mayor que los menores de 65 años.
De la cantidad total de pacientes con PMR expuestos a KEVZARA en el estudio clínico (Estudio 3) *[vea Estudios Clínicos (14.2)]*, 16 pacientes (27.1%) tenían menos de 65 años, 33 pacientes (55.9%) tenían de 65 a 75 años, y 10 pacientes (17.0%) tenían 75 años o más. La edad promedio en el estudio de PMR fue 69.0 años y todos los pacientes recibieron corticoesteroides al inicio. No hubo diferencias en la incidencia de infecciones graves entre el grupo de KEVZARA y el grupo placebo. En el Estudio 3, no se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.
Al haber una incidencia mayor de infecciones en la población de ancianos en general, se debe tener precaución al tratar a ancianos.

8.6 Deterioro Hepático
No se han estudiado la seguridad y la eficacia de KEVZARA en pacientes con deterioro hepático, incluidos pacientes con serología positiva al VHB o VHC *[vea Advertencias y Precauciones (5.6)]*.

8.7 Deterioro Renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal de leve a moderado. KEVZARA no ha sido estudiado en pacientes con deterioro renal severo *[vea Farmacología Clínica (12.3)]*.

11 DESCRIPCIÓN
Sarilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de la subclase IgG1 que se une al receptor de la IL-6 y tiene un peso molecular aproximado de 150 kDa. Sarilumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en cultivo de suspensión celular de ovario de hámster chino.
La inyección de KEVZARA (sarilumab) para administración subcutánea se suministra en solución estéril, transparente e incolora a amarillo pálido, sin conservantes con un pH de cerca de 6.0. KEVZARA se suministra en una jeringa precargada y pluma precargada de dosis única.
Cada jeringa o pluma suministra 1.14 mL de solución que contiene 150 mg o 200 mg de sarilumab, arginina (8.94 mg), histidina (3.71 mg), polisorbato 20 (2.28 mg), sacarosa (57 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción
Sarilumab se une a los receptores de IL-6 tanto a los solubles como a los unidos a la membrana (sIL-6R y mIL-6R), y se ha demostrado que inhibe la señalización mediada por IL-6 por estos receptores. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares, como los linfocitos T y B, linfocitos, monocitos y fibroblastos. Se ha demostrado que la IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos, como la activación de los linfocitos T, la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, el inicio de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y la de la proliferación y diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas. La IL-6 también es producida por las células sinoviales y endoteliales que provocan la producción local de IL-6 en las articulaciones afectadas por procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide.

12.2 Farmacodinámica
Tras la administración subcutánea de una dosis única de sarilumab 200 mg y 150 mg en pacientes con AR, se observó una reducción rápida de los niveles de PCR. Los niveles se redujeron a la normalidad a las 2 semanas del inicio del tratamiento. Tras la administración de dosis únicas de sarilumab en pacientes con AR, los recuentos absolutos de neutrófilos disminuyeron hasta el nadir entre 3 y 4 días y posteriormente se recuperaron al valor inicial *[vea Advertencias y Precauciones (5.2)]*. El tratamiento con sarilumab dio lugar a disminuciones en el fibrinógeno y en el amiloide A sérico, así como en aumentos de la hemoglobina y la albúmina sérica. En pacientes con AIJp, se observaron disminuciones en PCR, velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR) y recuento de neutrófilos después de la administración de KEVZARA.

12.3 Farmacocinética

Artritis Reumatoide

Absorción
La farmacocinética de sarilumab fue caracterizada en 1770 pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) tratados con sarilumab que incluyeron a 631 pacientes tratados con 150 mg y 682 pacientes tratados con dosis de 200 mg mediante inyección subcutánea cada dos semanas durante un máximo de 52 semanas. La mediana del $t_{máx}$ fue observada en 2 a 4 días.
En estado estacionario, la exposición a lo largo del intervalo de administración medido por el área bajo la curva (AUC) aumentó 2 veces con un aumento de la dosis de 150 a 200 mg cada dos semanas. El estado estacionario se alcanzó en 14 a 16 semanas, con una acumulación de 2 a 3 veces en comparación con la exposición de dosis única.
Para la dosificación de 150 mg cada dos semanas, la media estimada (± SD) del AUC en estado estacionario, C_{min} y $C_{máx}$ de sarilumab fueron 202 ± 120 mg.día/L, 6.35 ± 7.54 mg/L y 20.0 ± 9.20 mg/L, respectivamente.
Para la dosificación de 200 mg cada dos semanas, la media estimada (± SD) del AUC en estado estacionario, C_{min} y $C_{máx}$ de sarilumab fueron 395 ± 207 mg.día/L, 16.5 ± 14.1 mg/L y 35.6 ± 15.2 mg/L, respectivamente.

Distribución
En pacientes con AR, el volumen de distribución aparente en estado estacionario fue de 7.3 L.

Eliminación
Sarilumab se elimina por vías lineales y no lineales paralelas. En concentraciones más altas, la eliminación predominante es a través de la vía proteolítica lineal no saturable, mientras que en concentraciones más bajas predomina la eliminación saturable no lineal mediada por diana. La semivida de sarilumab depende de la concentración. Con 200 mg cada 2 semanas, la semivida dependiente de la concentración es de hasta 10 días en pacientes con AR en estado estacionario. Con 150 mg cada 2 semanas, la semivida dependiente de la concentración es de hasta 8 días en pacientes con AR en estado estacionario.
Después de la última dosis en estado estacionario de sarilumab 150 mg y 200 mg, la mediana de los tiempos hasta la concentración no detectable es de 28 y 43 días, respectivamente.
Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con AR revelaron que hubo una tendencia hacia una depuración aparente más alta de sarilumab en presencia de anticuerpos antisarilumab.

Metabolismo
No se ha caracterizado la vía metabólica de sarilumab. Como anticuerpo monoclonal, se espera que sarilumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por medio de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Excreción
Los anticuerpos monoclonales, incluido el sarilumab, no se eliminan por medio de vías renales ni hepáticas.

Polimialgia Reumática

El perfil farmacocinético del sarilumab subcutáneo en pacientes con PMR fue determinado usando un análisis de farmacocinética poblacional en un grupo de datos que incluyeron 58 pacientes de PMR tratados con 200 mg de sarilumab subcutáneos cada dos semanas de forma repetida. En general, las exposiciones farmacocinéticas fueron más altas en pacientes con PRM en comparación con pacientes con AR. Para esta dosificación, la media estimada del AUC en estado estacionario (± SD), C_{min} y $C_{máx}$ de sarilumab fueron 551 ± 321 mg.día/L, 27.0 ± 21.5 mg/L y 46.5 ± 23.0 mg/L, respectivamente. La media del tiempo para llegar al estado estacionario en pacientes con PMR fue estimada en 28 semanas. Ocurrió acumulación tras la administración subcutánea de 200 mg sarilumab, con una razón de acumulación de cerca de 6 veces a base de las concentraciones mínimas medias.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La farmacocinética de sarilumab en pacientes con AIJp fue caracterizada por un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 101 pacientes pediátricos de 2 a 17 años tratados con dosis subcutáneas repetidas de sarilumab.
En pacientes que recibieron 3 mg/kg de sarilumab (pacientes con un peso corporal ≥30 kg) administrados cada 2 semanas, la media estimada del AUC en estado estacionario (±SD), la C_{min} y la $C_{máx}$ de sarilumab fueron 276 ± 121 mg.día/L, 9.57 ± 5.84 mg/L y 27.1 ± 11.6 mg/L, respectivamente.
En pacientes que recibieron 4 mg/kg de sarilumab (pacientes con un peso corporal de 10 a <30 kg) administrados cada 2 semanas, la media estimada del AUC en estado estacionario (±SD), la Cmín y la Cmáx de sarilumab fueron 395 ± 101 mg.día/L, 14.4 ± 9.81 mg/L y 40.4 ± 7.77 mg/L, respectivamente. Se alcanzó estado estacionario en de 12 a 28 semanas con una acumulación de 2 a 4 veces en comparación con la exposición de dosis únicas de 3 y 4 mg/kg cada 2 semanas. Las concentraciones en estado estacionario se encontraron dentro del rango de exposiciones de pacientes adultos con AR después de recibir 150 mg/200 mg cada 2 semanas.

Poblaciones específicas

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos mostraron que la edad, el género y la raza no influyeron de manera significativa en la farmacocinética de sarilumab. Aunque el peso corporal influyó en la farmacocinética de sarilumab, no se recomiendan ajustes de la dosis en ninguno de estos grupos demográficos en pacientes adultos.

Deterioro hepático

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto del deterioro hepático en la farmacocinética de sarilumab.

Deterioro renal

No se ha llevado a cabo ningún estudio formal sobre el efecto del deterioro renal en la farmacocinética de sarilumab. A base del análisis farmacocinético poblacional de los datos de 1770 pacientes con AR, incluidos pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina (CL_{cr}): 60 a 90 mL/mín; N = 471 al inicio) o moderada (CL_{cr}: 30 a 60 mL/mín; N = 74 al inicio), la CL_{cr} se correlacionó con la exposición a sarilumab. Sin embargo, el efecto de la CL_{cr} en la exposición no es suficiente para justificar un ajuste de la dosis *[vea Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*. No se estudiaron pacientes con insuficiencia renal grave.

Interacciones farmacológicas

Sustratos del CYP450
Simvastatina es un sustrato de CYP3A4 y OATP1B1. En 17 pacientes con AR, una semana después de una administración única subcutánea de sarilumab 200 mg, la exposición de simvastatina y el ácido de simvastatina se redujo en un 45% y un 36%, respectivamente *[vea Interacciones Farmacológicas (7.2)]*.

12.6 Inmunogenicidad
Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y de la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos a sarilumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.
En la población de AR antes del rescate, el 4.0% de los pacientes tratados con KEVZARA 200 mg + FAME, el 5.7% de los pacientes tratados con KEVZARA 150 mg + FAME y el 1.9% de los pacientes tratados con placebo + FAME presentaron una respuesta de anticuerpos antifármaco (AAF). Se detectaron anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 1.0% de los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg + FAME, el 1.6% de los pacientes que recibieron KEVZARA 150 mg + FAME y el 0.2% de los pacientes que recibieron placebo + FAME.
En pacientes con AR tratados con KEVZARA en monoterapia, el 9.2% de los pacientes mostró una respuesta AAF, de los cuales, un 6.9% de los pacientes también presentaron NAb. Antes de la administración de KEVZARA, el 2.3% de los pacientes mostró una respuesta de AAF.
No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de AAF y la pérdida de eficacia o reacciones adversas en pacientes con AR.
En la población de PMR, 1 paciente (1.8%) en el grupo de KEVZARA 200 mg + 14 semanas de reducción de corticoesteroides exhibió una respuesta AAF. Ninguno de los pacientes en el grupo de placebo + 52 semanas de reducción de corticoesteroides exhibió una respuesta AAF. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en el paciente de PMR con una respuesta AAF que recibió KEVZARA 200 mg; el paciente no presentó una respuesta clínica. Debido al bajo surgimiento de anticuerpos antifármaco, no se conoce el efecto de estos anticuerpos en la seguridad y/o la eficacia de sarilumab.
En la población de pacientes con AIJp, 3 (4.3%) pacientes tratados con la dosis recomendada presentaron una respuesta de anticuerpos antifármaco (AAF). Se detectaron anticuerpos neutralizantes en un paciente con AIJp con respuesta de AAF. Debido al poco surgimiento de anticuerpos antifármaco, se desconoce el efecto de estos anticuerpos en la seguridad y/o la eficacia de sarilumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico del sarilumab. La literatura científica indica que la vía de la IL-6 puede mediar en las respuestas antitumorales al estimular el aumento de la vigilancia celular inmunitaria del microentorno tumoral. Sin embargo, las pruebas disponibles también respaldan que la señalización de IL-6 a través del receptor de IL-6 puede estar implicada en las vías que conducen a la tumorogénesis. Actualmente, se desconoce el riesgo de neoplasia maligna en humanos de un anticuerpo que interrumpe la señalización por medio del receptor de IL-6, como el sarilumab.
La fertilidad y el desempeño reproductivo no se vieron afectados en ratones macho ni hembra tratados con un anticuerpo análogo, que se une a la IL-6Rα murina para inhibir la señalización mediada por IL-6, en dosis subcutáneas de 10, 25 y 100 mg/kg dos veces a la semana.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis Reumatoide

Diseño de estudios clínicos en adultos con AR activa moderada a severa
La eficacia y la seguridad de KEVZARA en AR fueron evaluadas en dos estudios multicéntricos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (Estudio 1 y Estudio 2) en pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa diagnosticada de acuerdo con los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR). Los pacientes tenían al menos 8 articulaciones sensibles y 6 inflamadas al inicio.
En el Estudio 1 (NCT01061736), se evaluaron 1197 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaban una respuesta clínica inadecuada al metotrexato (MTX). Los pacientes recibieron KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg o placebo por vía subcutánea cada dos semanas con MTX concomitante. Después de la semana 16 en el Estudio 1, los pacientes con una respuesta inadecuada podrían haber recibido tratamiento de rescate con KEVZARA 200 mg cada dos semanas.
En el Estudio 2 (NCT01146652), se evaluaron 546 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a severa que presentaban una respuesta clínica inadecuada o eran intolerantes a uno o más antagonistas del TNF-α. Los pacientes recibieron KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg o placebo por vía subcutánea cada dos semanas con FAME convencionales (MTX, sulfasalazina, leflunomida y/o hidroxicloroquina). Después de la semana 12 en el Estudio 2, los pacientes con una respuesta inadecuada podrían haber recibido tratamiento de rescate con KEVZARA 200 mg cada dos semanas.
En los Estudios 1 y 2, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la Semana 24. Otros criterios de valoración clave evaluados incluyeron el cambio con respecto al inicio en el HAQ-DI en la Semana 16 en el Estudio 1 y en la Semana 12 en el Estudio 2, y el cambio con respecto al inicio en el puntaje total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en la Semana 52 en el Estudio 1.

Respuesta Clínica

Los por cientos de pacientes tratados con KEVZARA cada dos semanas + MTX/FAME que alcanzaron respuestas de ACR20, ACR50 y ACR70 en los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 4. En ambos estudios, los pacientes tratados con KEVZARA 200 mg o 150 mg cada dos semanas + MTX/FAME lograron mayores tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con los pacientes tratados con placebo + MTX/FAME en la Semana 24.

En los Estudios 1 y 2, una mayor proporción de pacientes tratados con KEVZARA 200 mg o 150 mg cada dos semanas más MTX/FAME logró un nivel bajo de actividad de la enfermedad medida por un puntaje de actividad de la enfermedad de proteína 28-C-reactiva (DAS28-PCR) <2.6 en comparación con placebo + MTX/FAME al final de los estudios (Tabla 4). En el Estudio 1, la proporción de pacientes que logró DAS28-PCR <2.6 que presentó al menos 3 o más articulaciones activas al final de la Semana 24 fue del 33.1%, 37.8% y 20%, en el grupo de KEVZARA 200 mg + MTX/FAME, el grupo de KEVZARA 150 mg + MTX/FAME y el grupo de placebo, respectivamente.

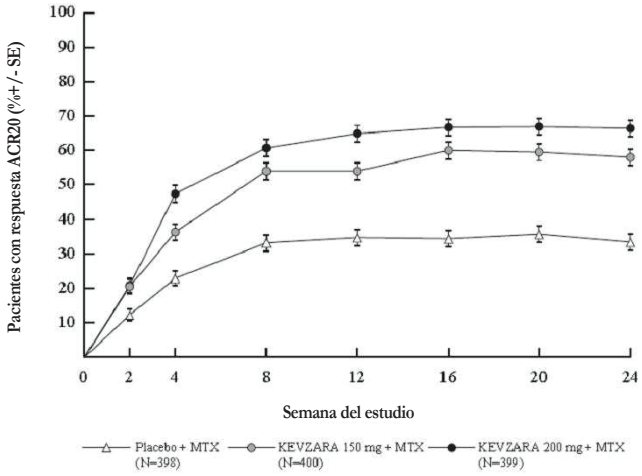
Tabla 4: Respuesta clínica en los Estudios 1 y 2 controlados con placebo en adultos con AR activa de moderada a severa*

	Porciento de Pacientes					
	Estudio 1			Estudio 2		
	Placebo + MTX N=398	KEVZARA 150 mg + MTX N=400	KEVZARA 200 mg + MTX N=399	Placebo + FAME† N=181	KEVZARA 150 mg + FAME† N=181	KEVZARA 200 mg + FAME† N=184
ACR20						
Semana 12	34.7%	54.0%	64.9%	37.6%	54.1%	62.5%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		19.4% (12.6%, 26.1%)	30.2% (23.6%, 36.8%)		16.6% (6.7%, 26.5%)	25.3% (15.7%, 34.8%)
Semana 24§	33.4%	58.0%	66.4%	33.7%	55.8%	60.9%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		24.6% (18.0%, 31.3%)	33.0% (26.5%, 39.5%)		22.1% (12.6%, 31.6%)	27.4% (17.7%, 37.0%)
Semana 52	31.7%	53.5%	58.6%			
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		21.9% (15.2%, 28.5%)	27.0% (20.5%, 33.6%)			
				NA¶	NA¶	NA¶
ACR50						
Semana 12	12.3%	26.5%	36.3%	13.3%	30.4%	33.2%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		14.2% (8.9%, 19.6%)	24.1% (18.4%, 29.8%)		17.1% (9.2%, 25.1%)	20.1% (12.0%, 28.3%)
Semana 24	16.6%	37.0%	45.6%	18.2%	37.0%	40.8%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		20.4% (14.5%, 26.3%)	29.1% (23.0%, 35.1%)		18.8% (10.2%, 27.4%)	22.8% (14.0%, 31.6%)
Semana 52	18.1%	40.0%	42.9%			
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		21.9% (15.8%, 28.0%)	24.8% (18.7%, 30.9%)			
				NA¶	NA¶	NA¶
ACR70						
Semana 12	4.0%	11.0%	17.5%	2.2%	13.8%	14.7%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		7.0% (3.4%, 10.6%)	13.5% (9.4%, 17.7%)		11.6% (6.2%, 17.0%)	12.5% (7.1%, 17.9%)
Semana 24	7.3%	19.8%	24.8%	7.2%	19.9%	16.3%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		12.5% (7.8%, 17.1%)	17.5% (12.6%, 22.5%)		12.7% (6.1%, 19.3%)	9.2% (2.8%, 15.7%)
Semana 52	9.0%	24.8%	26.8%			
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		15.7% (10.6%, 20.8%)	17.8% (12.6%, 23.0%)			
				NA¶	NA¶	NA¶
Respuesta clínica importante #						
Respondedores	3.0%	12.8%	14.8%	NA¶	NA¶	NA¶
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		9.7% (6.1%, 13.4%)	11.8% (7.9%, 15.6%)			
DAS28-PCR < 2.6Þ						
Semana 12						
Por ciento de pacientes	4.8%	18.0%	23.1%	3.9%	17.1%	17.9%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		13.3% (9.0%, 17.5%)	18.3% (13.7%, 23.0%)		13.3% (7.3%, 19.3%)	14.1% (8.0%, 20.3%)
Semana 24						
Por ciento de pacientes	10.1%	27.8%	34.1%	7.2%	24.9%	28.8%
Diferencia con placebo (IC del 95%)‡		17.7% (12.5%, 23.0%)	24.0% (18.5%, 29.5%)		17.7% (10.5%, 24.9%)	21.7% (14.3%, 29.1%)

* Los pacientes rescatados o retirados se consideraron no respondedores para los análisis incluidos en esta tabla.
En el Estudio 1, en la Semana 52, 196, 270, y 270 pacientes continuaron con placebo, KEVZARA 150 mg y KEVZARA 200 mg, respectivamente.
† Los FAME del Estudio 2 incluyeron MTX, sulfasalazina, leflunomida y/o hidroxicloroquina.
‡ Estimación ponderada de la diferencia de tasa; IC = intervalo de confianza.
§ Criterio de valoración principal.
¶ NA = No aplica, ya que el Estudio 2 fue un estudio de 24 semanas.
# Respuesta clínica importante = ACR70 durante al menos 24 semanas consecutivas durante el período de 52 semanas.
Þ Los pacientes con DAS28-PCR <2.6 pueden tener articulaciones activas.

El por ciento de respuesta ACR20 por visita en el Estudio 1 se muestra en la Figura 1. En el Estudio 2, se observó una curva de respuesta similar.

Figura 1: Por ciento de respuesta ACR20 por visita para el Estudio 1 (adultos con AR activa de moderada a severa)



Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR en la Semana 12 para los Estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Cambio medio con respecto al inicio en los componentes del puntaje ACR en la Semana 12 (antes del rescate) en adultos con AR activa de moderada a severa

Medias del Componente (rango/unidades)	Estudio 1			Estudio 2		
	Placebo + MTX (N=398)	KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)	KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)	Placebo + FAME (N=181)	KEVZARA 150 mg + FAME (N=181)	KEVZARA 200 mg + FAME (N=184)
Articulaciones sensibles(0–68)						
Inicio	26.80	27.21	26.50	29.42	27.66	29.55
Semana 12	16.25	12.88	11.78	19.18	13.38	13.10
Cambio con respecto al inicio	-10.51	-14.42	-14.94	-9.79	-14.11	-15.92
Articulacione hinchadas(0–66)						
Inicio	16.68	16.60	16.77	20.21	19.60	19.97
Semana 12	9.66	7.50	6.79	12.50	8.82	8.28
Cambio con respecto al inicio	-7.02	-9.03	-10.12	-7.25	-10.77	-10.89
EVA del dolor* (0-100 mm)						
Inicio	63.71	65.48	66.71	71.57	71.02	74.86
Semana 12	49.25	41.47	36.93	54.77	43.45	41.66
Cambio con respecto al inicio	-14.45	-23.73	-29.77	-16.12	-27.95	-32.77
EVA global del médico* (0-100 mm)						
Inicio	62.86	63.43	63.59	68.39	68.10	67.76
Semana 12	39.25	31.32	28.47	43.73	33.65	30.18
Cambio con respecto al inicio	-23.63	-31.85	-34.84	-24.60	-34.92	-36.92
EVA global del paciente* (0-100 mm)						
Inicio	63.70	64.43	66.49	68.77	67.71	70.89
Semana 12	49.37	41.52	38.05	53.67	41.99	41.74
Cambio con respecto al inicio	-13.92	-22.88	-28.39	-15.05	-26.05	-28.83
HAQ-DI (0–3)						
Inicio	1.61	1.63	1.69	1.80	1.72	1.82
Semana 12	1.34	1.15	1.13	1.49	1.23	1.33
Cambio con respecto al inicio	-0.27	-0.47	-0.57	-0.29	-0.50	-0.49
PCR (mg/L)						
Inicio	20.46	22.57	22.23	26.02	23.60	30.77
Semana 12	19.61	9.24	3.30	21.72	9.21	4.58
Cambio con respecto al inicio	-0.58	-13.59	-18.31	-3.39	-14.24	-25.91

* EVA=escala visual análoga

Respuesta Radiográfica

En el Estudio 1, el daño articular estructural se evaluó mediante radiografías y se expresó como el puntaje total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) y sus componentes, el puntaje de erosión y el puntaje del estrechamiento del espacio articular. Se obtuvieron radiografías de manos y pies al inicio, a las 24 semanas y a las 52 semanas, y se puntuaron de forma independiente por al menos dos evaluadores bien capacitados y cegados al grupo de tratamiento y a la cantidad de visitas.

Ambas dosis de KEVZARA + MTX fueron superiores a placebo + MTX en el cambio con respecto al inicio en cuanto a mTSS durante 52 semanas (ver la Tabla 6). Se informó una progresión menor de las puntuaciones de erosión y estrechamiento del espacio articular durante 52 semanas en los grupos de tratamiento con KEVZARA + MTX en comparación con el grupo de placebo + MTX.

El tratamiento con KEVZARA + MTX se asoció con una progresión radiográfica significativamente menor del daño estructural en comparación con placebo + MTX. En la Semana 52, el 55.6% de los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg + MTX y el 47.8% de los pacientes que recibieron KEVZARA 150 mg + MTX no presentaron progresión del daño estructural (definida como un cambio en el puntaje total de Sharp de cero o menos) en comparación con el 38.7% de los pacientes que recibieron placebo.

Tabla 6: Cambio radiográfico medio desde el inicio en la Semana 52 en el Estudio 1 en adultos con AR activa de moderada a severa*

	Estudio 1		
	Placebo + MTX (N=398)	**KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)**	**KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)**
Puntaje total de Sharp modificada (mTSS)			
Cambio medio	2.78	0.90	0.25
LS† diferencia media (IC del 95%‡)		-1.88 (-2.74, -1.01)	-2.52 (-3.38, -1.66)
Puntaje de erosión			
Cambio medio	1.46	0.42	0.05
LS† diferencia media (IC del 95%‡)		-1.03 (-1.53, -0.53)	-1.40 (-1.90, -0.90)
Puntaje del estrechamiento del espacio articular			
Cambio medio	1.32	0.47	0.20
LS† diferencia media (IC del 95%‡)		-0.85 (-1.34, -0.35)	-1.12 (-1.61, -0.63)

* El análisis de la Semana 52 emplea un método de extrapolación lineal para imputar datos no disponibles o posteriores al rescate

† LS=mínimos cuadrados

‡ IC=intervalo de confianza

Respuesta de la Función Física

En los Estudios 1 y 2, la función física y la discapacidad fueron evaluadas mediante el Cuestionario de Evaluación de la Salud del Índice de Discapacidad (HAQ-DI). Los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg cada dos semanas + MTX/FAME y KEVZARA 150 mg cada dos semanas + MTX/FAME demostraron una mejoría mayor con respecto al inicio en la función física en comparación con placebo + MTX/FAME en la Semana 16 y la Semana 12 en los Estudios 1 y 2, respectivamente (Tabla 7).

Tabla 7: Función física en los Estudios 1 y 2 en adultos con AR activa moderada a severa

	Estudio 1			Estudio 2		
	Semana 16			Semana 12		
	Placebo + MTX (N=398)	**KEVZARA 150 mg + MTX (N=400)**	**KEVZARA 200 mg + MTX (N=399)**	**Placebo + FAME (N=181)**	**KEVZARA 150 mg + FAME (N=181)**	**KEVZARA 200 mg + FAME (N=184)**
HAQ-DI						
Cambio con respecto al inicio	-0.30	-0.54	-0.58	-0.29	-0.50	-0.49
Diferencia con el placebo (IC del 95%)*		-0.24 (-0.31, -0.16)	-0.26 (-0.34, -0.18)		-0.20 (-0.32, -0.09)	-0.21 (-0.33, -0.10)
% de pacientes con mejoría clínicamente significativa†	42.5%	53.8%	57.4%	35.9%	47%	51.1%

* Diferencia en el cambio medio ajustado con respecto al inicio en comparación con placebo + FAME en la Semana 16 (Estudio 1) o en la Semana 12 (Estudio 2) e intervalo de confianza del 95% para esa diferencia.

† Cambio con respecto al inicio superior a 0.3 unidades.

Otros Resultados Relacionados con la Salud

El estado de la salud general se evaluó mediante el cuestionario de salud abreviado (SF-36) en los Estudios 1 y 2. Los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg cada dos semanas + MTX/FAME mostraron una mejoría mayor con respecto al inicio en comparación con placebo + MTX/FAME en el resumen del componente físico (RCF) en la Semana 24, pero no hubo indicios de una diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto al resumen del componente mental (RCM) en la Semana 24. Los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg + MTX/FAME informaron una mejoría mayor en relación con el placebo en los dominios de *funcionalidad física, rol físico, dolor corporal, percepción general de la salud, vitalidad, funcionalidad social y salud mental, pero no en el dominio del rol emocional.*

14.2 Polimialgia Reumática

La eficacia y la seguridad de KEVZARA en PMR fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas (Estudio 3) (NCT03600818) en adultos con PMR diagnosticados de acuerdo con los criterios de calificación del Colegio Estadounidense de Reumatología/Liga Contra el Reumatismo de la Unión Europea (American College of Rheumatology/European Union League against Rheumatism) (ACR/EULAR). Los pacientes presentaron al menos un episodio inequívoco de exacerbación de PMR al intentar reducir la dosis de corticoesteroides.

En el Estudio 3, los pacientes con PMR activa fueron asignados al azar a recibir KEVZARA 200 mg cada dos semanas con una reducción gradual de prednisona predefinida de 14 semanas (n= 60) o placebo cada dos semanas con una reducción gradual de prednisona predefinida de 52 semanas (n=58). Un participante fue asignado al azar, pero no fue tratado en el grupo de KEVZARA 200 mg. Los pacientes que presentaron exacerbación de la enfermedad o no pudieron adherirse al itinerario de reducción gradual de prednisona pudieron recibir terapia de rescate con corticoesteroides.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una remisión sostenida en la Semana 52. Se definió remisión sostenida como el logro de la remisión de la enfermedad no más tarde de la Semana 12, ausencia de exacerbación de la enfermedad de la Semana 12 hasta la Semana 52, reducción sostenida del PCR (a <10 mg/L) desde la Semana 12 hasta la Semana 52 y lograr adherencia a la reducción gradual de prednisona desde la Semana 12 hasta la Semana 52. Un criterio de valoración adicional fue la dosis acumulativa total de corticoesteroides a lo largo de 52 semanas.

Respuesta clínica

La proporción de participantes que logró la remisión sostenida en la Semana 52 fue mayor en el grupo de KEVZARA en comparación con el grupo de placebo; esta diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico. A las 52 semanas, una proporción mayor de pacientes en el grupo de KEVZARA logró cada componente del criterio de valoración de remisión sostenida en comparación con placebo. Se llevó a cabo un análisis que eliminó los criterios de reactantes de fase aguda (PCR y ESR) de la definición de remisión sostenida, dado el efecto directo del sarilumab en los reactantes de fase aguda. Los resultados de este análisis fueron congruentes con el análisis principal (ver la Tabla 8).

Tabla 8: Respuesta clínica en el Estudio 3 controlado con placebo en adultos con PMR activa

		Placebo (N=58)	KEVZARA (N=60)
Remisión sostenida en la Semana 52			
	Cantidad de pacientes con remisión sostenida, n (%)	6 (10.3)	17 (28.3)
	Diferencia en la proporción (IC del 95%) vs. placebo		18.0 (4.2, 31.8; p=0.0193)
Componentes de la remisión sostenida en la Semana 52			
	Ausencia de signos y síntomas y PCR < 10 mg/L (remisión de la enfermedad*) no más tarde de la Semana 12, n (%)	22 (37.9)	28 (46.7)
	Ausencia de exacerbación de la enfermedad† desde la Semana 12 hasta la Semana 52, n (%)	19 (32.8)	33 (55.0)
	Reducción sostenida de PCR (<10 mg/L) desde la Semana 12 hasta la Semana 52, n (%)	26 (44.8)	40 (66.7)
	Adherencia lograda a la reducción gradual de prednisona desde la Semana 12 hasta la Semana 52, n (%)	14 (24.1)	30 (50.0)
Análisis de sensibilidad al eliminar los reactantes de fase aguda (PCR y ESR) de la remisión sostenida en la Semana 52			
	Cantidad de pacientes con remisión sostenida, n (%)	8 (13.8)	19 (31.7)

Tabla 8: Respuesta clínica en el Estudio 3 controlado con placebo en adultos con PMR activa (continuación)

		Placebo (N=58)	KEVZARA (N=60)
	Diferencia en la proporción (IC del 95%) para sarilumab vs. placebo		17.9 (3.1, 32.6)

* Se define remisión de la enfermedad como la resolución de signos y síntomas de PMR, y la normalización de PCR (<10 mg/L).

† Se define exacerbación como la recurrencia de signos y síntomas atribuibles a PMR activa requirieron un aumento en la dosis de corticoesteroides o elevación de ESR atribuible a PMR activa más un aumento en la dosis de corticoesteroides.

Efecto en el Uso de Corticoesteroides Concomitantes

La dosis total acumulativa de corticoesteroides incluyó todos los corticoesteroides usados durante el estudio (es decir, itinerario de reducción gradual de prednisona según el protocolo, prednisona añadida antes de la Semana 12, uso de corticoesteroides de rescate o uso de corticoesteroides durante el periodo de tratamiento para el manejo de una reacción adversa no relacionada con PMR). La dosis total real acumulativa de corticoesteroide equivalente a prednisona fue menor en el grupo de KEVZARA (promedio [DE] de 1039.5 [612.2] mg y media 777 mg) en relación con el grupo placebo (promedio [DE] 2235.8 [839.4] mg y media 2044 mg).

14.3 Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

Los datos de apoyo respecto a eficacia y seguridad provienen del Estudio 4, que fue un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de dos fases, en pacientes de 2 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp), diagnosticados según los criterios de calificación del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), con una respuesta inadecuada a la terapia actual. Este estudio fue dividido en dos partes: la parte de hallazgo de rango de dosis y una parte confirmatoria. Se investigaron tres dosis en la fase de tratamiento principal de 12 semanas de la parte de hallazgo de rango de dosis. Después de la selección de la dosis, los pacientes fueron inscritos para recibir la dosis recomendada [3 mg/kg cada 2 semanas (q2w) en 42 pacientes que pesaron ≥ 30 kg (Grupo A) y 4 mg/kg q2w en 31 pacientes que pesaron ≥ 10 kg y <30 kg (Grupo B)]. Un total de 101 pacientes fueron tratados, incluidos 73 pacientes que recibieron el régimen de dosis recomendado desde el inicio y 20 pacientes a los que se les cambió la dosis a la dosis recomendada durante el estudio. De los 73 pacientes que recibieron la dosis recomendada a lo largo del tratamiento, la media de la duración de la enfermedad de inicio fue 2.48 años con un puntaje de JADAS-27 de 22.73. Al inicio, el 84.9% de los pacientes había recibido al menos un FAME convencional (principalmente metotrexato), el 13.7% había recibido glucocorticoides sistémicos y el 19.2% había recibido tratamiento previo con FAME biológicos (principalmente antagonistas de TNF). Los pacientes tratados mostraron subtipos de AIJ que, al inicio de la enfermedad, incluyeron positividad al factor reumatoide (17.8%), negatividad a AIJ poliarticular (65.8%) o AIJ oligoarticular extendida (16.4%).

El uso de KEVZARA en pacientes pediátricos con AIJp está apoyado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de KEVZARA en adultos con AR, datos farmacocinéticos de pacientes adultos con AR y en comparabilidad farmacocinética del Estudio 4 *[vea Farmacología Clínica (12.3)]*.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La inyección de KEVZARA (sarilumab) se suministra como una solución de incolora a amarillo pálido en jeringas precargadas de dosis única y plumas precargadas de dosis única.

Concentración	Tamaño del Paquete	Número de NDC
150 mg/1.14 mL	2 jeringas por paquete	0024-5908-01
200 mg/1.14 mL	2 jeringas por paquete	0024-5910-01

Concentración	Tamaño del Paquete	Número de NDC
150 mg/1.14 mL	2 plumas precargadas por paquete	0024-5920-01
200 mg/1.14 mL	2 plumas precargadas por paquete	0024-5922-01

Almacenamiento y Estabilidad

Refrigerar a una temperatura entre 36°F y 46°F (entre 2°C y 8°C) en el empaque original para protegerlo de la luz. No congelar. No agitar.

De ser necesario, los pacientes/cuidadores pueden almacenar KEVZARA a temperatura ambiente hasta 77°F (25°C) por hasta 14 días en el empaque exterior. No guardar por encima de 77°F (25°C). Después de sacarlo del refrigerador, debe usar KEVZARA en un plazo de 14 días o desechar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje a los pacientes a leer la rotulación para el paciente aprobada por la FDA (Guía del Medicamento e Instrucciones de Uso).

Infecciones

Informar a los pacientes que KEVZARA puede reducir su resistencia a las infecciones. Indicar a los pacientes a contactar de inmediato a su médico si aparecen síntomas indicativos de infección, para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado *[vea Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Perforación Gastrointestinal

Informar a los pacientes que algunos pacientes, en especial los que toman AINES y/o esteroides, han sufrido desgarres (perforaciones) del estómago o los intestinos. Informar a los pacientes que ha habido casos de perforaciones gastrointestinales en estudios clínicos de pacientes tratados con KEVZARA, principalmente como complicaciones de la diverticulitis. Indicar a los pacientes a contactar de inmediato a su médico si aparecen síntomas de dolor abdominal intenso y persistentes, para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Hipersensibilidad y Reacción Alérgica Grave

Evaluar si el paciente está capacitado para el uso en el hogar de la inyección por vía subcutánea. Informar a los pacientes que algunos pacientes que han sido tratados con KEVZARA han desarrollado reacciones alérgicas graves. Aconsejar a los pacientes a buscar atención médica de inmediato si experimentan algún síntoma de reacción alérgica graves.

Instrucciones Respecto a la Técnica de Inyección

Indicar a los pacientes y a los cuidadores a leer las Instrucciones de Uso antes de que el paciente empiece a usar KEVZARA, y cada vez que el paciente reciba una repetición de su receta, ya que es posible que surja información nueva que necesite saber.

Proporcionar orientación a los pacientes y a los cuidadores respecto a la técnica de inyección subcutánea adecuada, incluida la técnica aséptica y cómo utilizar correctamente la jeringa precargada o la pluma precargada *(ver Instrucciones de Uso)*.

La jeringa precargada o la pluma precargada deben dejarse reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos o 60 minutos, respectivamente, (ver las Instrucciones de Uso) antes de usarlas. La jeringa o la pluma deben utilizarse en un plazo de 14 días después de sacarla del refrigerador. Debe utilizarse un recipiente para objetos punzantes para desechar las jeringas precargadas o plumas precargadas utilizadas y debe mantenerse fuera del alcance de los niños. Indicar a los pacientes o a los cuidadores en cuanto a la técnica, así como el desecho adecuado de la jeringa precargada o la pluma precargada, además de advertir que estos elementos no deben reutilizarse.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por:
sanofi-aventis U.S. LLC
Morristown, NJ 07960
UNA COMPAÑÍA DE SANOFI
Licencia en EE. UU. Núm. 1752

Mercadeado por:

sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960) y

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

Para la información sobre patente: www.kevzara-patents.com

KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology

©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

GUÍA DEL MEDICAMENTO
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre KEVZARA?

KEVZARA puede causar efectos secundarios graves, como:

1. **Infecciones graves.** KEVZARA es un medicamento recetado que afecta el sistema inmunitario. KEVZARA puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Algunas personas tienen infecciones graves mientras utilizan KEVZARA, incluida tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden propagarse por todo el cuerpo. Algunas personas han muerto a causa de estas infecciones.

   Su profesional del cuidado de la salud debe realizarle pruebas de TB a usted o a su hijo o hija antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA.

   - Su profesional del cuidado de la salud debe vigilar atentamente los signos y síntomas de TB durante el tratamiento con KEVZARA.

   No debe comenzar a usar KEVZARA si tiene algún tipo de infección, a menos que su profesional del cuidado de la salud le indique que puede hacerlo. Antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA, informe a su profesional del cuidado de la salud si:

   - cree que tiene una infección o tiene signos o síntomas de infección, con o sin fiebre, como:
     - sudoración o escalofríos
     - dolores musculares
     - tos
     - falta de aliento
     - flema con sangre
     - pérdida de peso
     - piel tibia, enrojecida o dolorosa o llagas en el cuerpo
     - diarrea o dolor estomacal
     - ardor al orinar u orinar con más frecuencia de lo normal
     - sensación de mucho cansancio

GUÍA DEL MEDICAMENTO
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo

- recibe tratamiento por una infección.
- contrae muchas infecciones o tiene infecciones recurrentes.
- tiene diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas con estas afecciones tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones.
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien con TB.
- vive o ha vivido o ha viajado a ciertas partes del país (como los valles de los ríos Ohio y Mississippi y el suroeste) donde existe una mayor probabilidad de contraer determinadas infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden producirse con más frecuencia o volverse más severas si utiliza KEVZARA. Pregunte a su profesional del cuidado de la salud si no sabe si ha vivido en una zona donde estas infecciones son frecuentes.
- tiene o ha tenido hepatitis.

Después de iniciar el tratamiento con KEVZARA, llame de inmediato a su profesional del cuidado de la salud si presenta algún síntoma de infección.

2. **Cambios en determinados resultados de los análisis de laboratorio.**

El profesional del cuidado de la salud suyo o de su hijo o hija debe hacerle análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA, entre 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con KEVZARA, y después cada 3 meses durante el tratamiento para verificar si ocurre:

- **recuento de neutrófilos bajo.** Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al organismo a combatir infecciones bacterianas. Un recuento bajo de neutrófilos es frecuente con KEVZARA y puede ser severo.
- **recuento plaquetario bajo.** Las plaquetas son células sanguíneas que ayudan a la coagulación de la sangre y a detener el sangrado.
- **aumento de determinadas pruebas de la función hepática.** Un aumento en determinadas pruebas de función hepática es frecuente con KEVZARA y puede ser severo.

Es posible que su profesional del cuidado de la salud no recete KEVZARA si sus recuentos de neutrófilos o plaquetas son demasiado bajos o sus pruebas de función hepática son demasiado altas. Su profesional del cuidado de la salud puede interrumpir su tratamiento con KEVZARA durante un período de tiempo o cambiar su dosis si es necesario debido a los cambios en estos resultados de análisis de sangre. El profesional del cuidado de la salud suyo o de su hijo o hija debe hacerle análisis de sangre entre 4 y 8 semanas después de iniciar KEVZARA y, luego, cada 6 meses durante el tratamiento para verificar si ocurre un:

- **aumento de los niveles de colesterol en la sangre.**

3. **Desgarres (perforación) del estómago o de los intestinos.** Informe a su profesional del cuidado de la salud si ha tenido una afección conocida como diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos. Algunas personas que utilizan KEVZARA sufren desgarres en el estómago o el intestino. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que también usan antiinflamatorios no esteroides (AINE), corticoesteroides o metotrexato. Llame de inmediato a su profesional del cuidado de la salud si presenta fiebre y dolor estomacal (abdominal) que no desaparece.
4. **Cáncer.** KEVZARA puede aumentar el riesgo de determinados tipos de cáncer cambiando la forma en que funciona su sistema inmunitario. Informe a su profesional del cuidado de la salud si ha sufrido alguna vez algún tipo de cáncer.

Consulte "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KEVZARA?" para obtener más información sobre los efectos secundarios.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo

¿Qué es KEVZARA?
KEVZARA es un medicamento recetado inyectable conocido como un bloqueador del receptor de interleucina-6 (IL-6). KEVZARA se utiliza:

- Para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a severa después de haber utilizado al menos otro medicamento conocido como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) y que no haya funcionado bien o no puede tolerarse.
- Para tratar a adultos con polimialgia reumática (PMR) después de haber utilizado corticoesteroides y no hayan funcionado bien o cuando una reducción gradual de la dosis de corticosteroides no puede tolerarse.
- Para tratar a personas con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa que pesan 63 kg o más.

Se desconoce si KEVZARA es seguro y eficaz en niños con AIJp menores de 2 años.

¿Quién no debe usar KEVZARA?
No use KEVZARA si usted o su hijo o hija es alérgico a sarilumab o a cualquiera de los ingredientes de KEVZARA. Consulte el final de esta Guía del Medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de KEVZARA.

Antes de usted o su hijo o hija usar KEVZARA, hable con su profesional del cuidado de la salud sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted o su hijo o hija:

- tiene una infección. Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre KEVZARA?**"
- tiene problemas hepáticos.
- ha tenido dolor de estómago (abdominal) o ha sido diagnosticado con diverticulitis o úlceras en el estómago o los intestinos.
- ha recibido recientemente o está programado para recibir una vacuna. Las personas que usan KEVZARA no deben recibir vacunas de microbios vivos.
  - Antes de comenzar KEVZARA, las vacunas deben estar al día, a menos que se requiera iniciar el tratamiento de manera urgente.
- tiene planes de someterse a una cirugía o a un procedimiento médico.
- está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. No se conoce si KEVZARA causa daño al feto.
- está lactando o tiene planes de lactar. No se conoce si KEVZARA pasa a la leche materna. Hable con su profesional del cuidado de la salud sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si utiliza KEVZARA.

Informe a su profesional del cuidado de la salud sobre todos los medicamentos que usted o su hijo o hija usa, incluidos medicamentos recetados y que no requieren receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas.
En particular, informe a su profesional del cuidado de la salud si usted o su hijo usa:

- cualquier otro medicamento para tratar su AR, PMR o AIJp. No debe usar rituximab (Rituxan®), etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), anakinra (Kineret®), adalimumab (Humira®), abatacept (Orencia®), certolizumab (Cimzia®), golimumab (Simponi®), tocilizumab (Actemra®) o tofacitinib (Xeljanz®) mientras esté usando KEVZARA. El uso de KEVZARA con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de infección.
- medicamentos que afectan al funcionamiento de determinadas enzimas hepáticas. Pregunte a su profesional del cuidado de la salud si no está seguro si su medicamento es uno de ellos.

Conozca los medicamentos que usa. Conserve una lista de ellos para mostrársela a su profesional del cuidado de la salud y farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo

¿Cómo debo usar KEVZARA?

- **Consulte las Instrucciones de Uso detalladas que vienen con esta Guía del Medicamento para obtener instrucciones sobre la manera correcta de preparar y administrar sus inyecciones de KEVZARA en casa.**
- KEVZARA se administra en inyección debajo la piel (inyección subcutánea).
- KEVZARA está disponible en jeringa precargada de uso único y en pluma precargada de uso único. Su profesional del cuidado de la salud le recetará la dosis y el tipo de KEVZARA mejor para usted o su hijo o hija.
- Si su profesional del cuidado de la salud decide que usted o un cuidador puede administrar las inyecciones de KEVZARA en casa usando la pluma precargada o la jeringa precargada, usted o su cuidador deberá recibir adiestramiento sobre la manera correcta de preparar e inyectar KEVZARA. No intente inyectar KEVZARA hasta que su profesional del cuidado de la salud le haya enseñado la manera correcta de administrar las inyecciones.
- Inyecte 1 dosis de KEVZARA cada 2 semanas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KEVZARA?
KEVZARA puede causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre KEVZARA?"**
- **Reacciones alérgicas graves.** Pueden producirse reacciones alérgicas graves con KEVZARA. Busque atención médica de inmediato si usted o su hijo o hija presenta alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica grave:
  - falta de aliento o dificultad para respirar
  - hinchazón de los labios, la lengua o la cara
  - dolor de pecho
  - sensación de mareo o desmayo
  - dolor de estómago (abdominal) moderado o severo o vómitos

Los efectos secundarios frecuentes de KEVZARA incluyen:

- enrojecimiento en el área de inyección
- picor en el área de inyección
- infección de las vías respiratorias superiores
- infección del tracto urinario
- congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de KEVZARA.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088. También puede informar los efectos secundarios a sanofi-aventis al 1-800-633-1610.

¿Cómo debo guardar KEVZARA?

- Guarde KEVZARA en el refrigerador a una temperatura de entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). Guarde KEVZARA en la caja original hasta su uso para protegerlo de la luz.
- **No** congele KEVZARA.
- **No** agite KEVZARA.
- KEVZARA puede mantenerse a temperatura ambiente de hasta 77°F (25°C) por hasta **14** días en la caja original.
- Deseche KEVZARA si se ha mantenido a temperatura ambiente y no se ha utilizado en un plazo de **14** días.

Mantenga KEVZARA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

GUÍA DEL MEDICAMENTO
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KEVZARA.
En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos de los mencionados en la Guía del Medicamento. No use KEVZARA para una afección para la que no fue recetada. No administre KEVZARA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.
Puede pedir a su profesional del cuidado de la salud o farmacéutico información sobre KEVZARA escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de KEVZARA?
Principio Activo: sarilumab
Ingredientes Inactivos: arginina, histidina, polisorbato 20, sacarosa y agua para inyección, USP.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por: sanofi-aventis U.S. LLC Morristown, NJ 07960, UNA COMPAÑÍA SANOFI Licencia en EE. UU. # 1752. Mercadeado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960) y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591) KEVZARA® es una marca comercial registrada de Sanofi Biotechnology ©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC
Para más información, acceda a www.KEVZARA.com o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Esta Guía del Medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Revisado: mayo 2025

Instrucciones de Uso
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo
Jeringa precargada de dosis única (150 mg/1.14 mL)
Información Importante:
KEVZARA está disponible en una jeringa precargada de dosis única (referida como "jeringa" en estas instrucciones). La jeringa precargada contiene 150 mg de KEVZARA para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) 1 vez cada 2 semanas.
No intente inyectar KEVZARA hasta tanto su profesional del cuidado de la salud le haya enseñado la manera correcta de administrar inyecciones.

Cosas que debe hacer	Cosas que no debe hacer
• Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa. • Mantenga las jeringas no usadas en su caja original y guárdelas en el refrigerador entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). • Mantenga la caja en una bolsa aislante con un paquete de hielo al viajar. • Deje la jeringa reposar a temperatura ambiente por al menos 30 minutos antes de usar. • Use la jeringa en el lapso de **14** días después de sacarla del refrigerador o de la bolsa aislante. • Mantenga la jeringa y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.	• No use la jeringa si está dañada o si le falta la tapa de la aguja o esta no está puesta. Devuelva la jeringa y el paquete en que vino a su farmacia. • No quite la tapa de la aguja hasta justo antes de estar listo para inyectar. • No toque la aguja. • No reúse la jeringa ni trate de volver a colocar la tapa de la jeringa. • No congele ni caliente la jeringa. • No exponga la jeringa a la luz solar directa. • No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para uso futuro.
De tener alguna otra pregunta, converse con su profesional del cuidado de la salud o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Partes de la jeringa precargada de KEVZARA



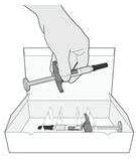
Qué necesita para su inyección:

- Una jeringa precargada nueva de KEVZARA de 150 mg/1.14 mL
- Hisopo de alcohol
- Bolita de algodón o gasa
- Envase para desechar objetos punzantes. Consulte "**¿Cómo debo desechar (botar) la jeringa precargada de KEVZARA?**" al final de estas Instrucciones de Uso.

Paso A: Prepárese para la inyección

1. Prepare todo el equipo que necesita en una superficie limpia y plana.

- Saque 1 jeringa del empaque, sosteniéndola por el medio del cuerpo de la jeringa. **No** sostenga la jeringa por el émbolo, el agarre de los dedos ni la tapa de la aguja. **No** hale la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
- Mantenga las jeringas restantes en la caja en el refrigerador.



2. Mire la etiqueta.

- Verifique que tiene el medicamento correcto y la dosis correcta.
- Verifique la fecha de caducidad.
- **No** use la jeringa si ha pasado la fecha de caducidad.



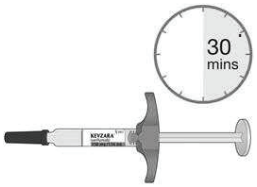
3. Mire el medicamento.

- Verifique que el líquido en la jeringa sea transparente e incoloro a color amarillo pálido.
- Puede que vea burbujas de aire. Esto es normal.
- **No** inyecte si el líquido se ve opaco, descolorido o contiene partículas. Deseche la jeringa de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una jeringa nueva.



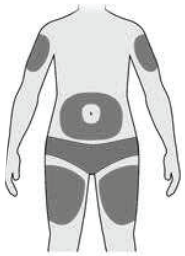
4. Coloque la jeringa en una superficie plana y déjela reposar a temperatura ambiente por al menos 30 minutos.

- Usar la jeringa a temperatura ambiente permite que la inyección sea más cómoda.
- **No** use la jeringa si ha permanecido fuera del refrigerador por más de **14** días.
- **No** intente calentar la jeringa de ninguna otra manera.



5. Seleccione el área para la inyección.

- Puede inyectar en la parte frontal del muslo o la barriga (abdomen), pero no en el área a 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- **Si otra persona le aplica la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.**
- Cambie el área de inyección cada vez que inyecte.
- **No** inyecte en la piel si está sensible, lastimada, amoratada o con cicatrices.



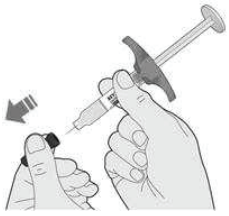
6. Prepare el área de inyección.

- Lávese las manos.
- Limpie la piel en el área de inyección con un pañito con alcohol y permita que se seque al aire libre antes de inyectar.
- **No** toque el área de inyección antes de inyectar.

Paso B: Aplique la inyección
Complete el Paso B después de completar todos los pasos del Paso A "Prepárese para la inyección".

1. Hale la tapa de la aguja.

- Sostenga la jeringa por el centro del cuerpo de la jeringa con la aguja apuntado hacia fuera de usted.
- Mantenga la mano fuera del émbolo.
- **No** saque las burbujas de aire de la jeringa.
- **No** hale la tapa de la aguja hasta estar listo para inyectar.
- **No** vuelva a colocarle la tapa a la aguja.

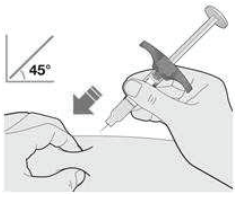


2. Pellizque la piel.

- Use los dedos pulgar e índice para pellizcar un pliegue de piel en el área de inyección limpia.



3. Inserte la aguja en el pliegue de la piel a un ángulo de cerca de 45 grados.



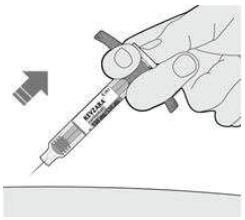
4. Empuje el émbolo hacia adentro.

- Lentamente empuje el émbolo hasta llegar al final y que la jeringa esté vacía.



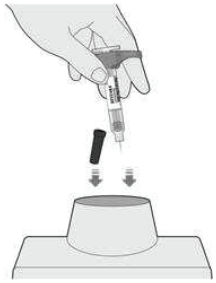
5. Antes de sacar la aguja, verifique que la jeringa esté vacía.

- Hale la aguja hacia fuera al mismo ángulo que la insertó.
- Si ve sangre en el área de inyección, presione el área con una bolita de algodón o una gasa.
- **No** frote el área de inyección.



6. Deseche la jeringa.

- No reúse la jeringa de KEVZARA.
- Coloque la jeringa usada en el envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA o en un envase resistente a pinchazos (consulte "**¿Cómo debo desechar (botar) las jeringas precargadas de KEVZARA?**").
- **No** vuelva a colocar la tapa de la aguja.



¿Cómo debo desechar (botar) las jeringas precargadas de KEVZARA?

- Coloque la jeringa usada en un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA de inmediato después de usar. **No** deseche la jeringa en la basura de la casa.
- Si no tiene un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un envase casero que:
  - esté hecho de plástico duro,
  - pueda cerrarse bien con una tapa resistente a pinchazos, que no permita la salida de objetos punzantes,
  - pueda colocarse de forma vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas y
  - esté rotulado apropiadamente con una advertencia de que contiene desechos peligrosos.
- Cuando el envase para desechar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las guías de su comunidad respecto al desecho correcto de envases para objetos punzantes. Puede haber leyes estatales o locales en cuanto al desecho de agujas y jeringas usadas. Para más información respecto al desecho seguro de objetos punzantes, y para información específica respecto al desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, acceda al sitio web de la FDA en: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal
- **No** reúse la jeringa
- **No** deseche el envase de objetos punzantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. **No** recicle el envase de objetos punzantes.

Importante: Siempre mantenga el envase de objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de Uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por:
sanofi-aventis U.S. LLC
Morristown, NJ 07960

UNA COMPAÑÍA DE SANOFI
Licencia en EE. UU. # 1752

Mercadeado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960)
y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology
©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

Expedido: mayo 2025

Instrucciones de Uso
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo
Jeringa precargada de dosis única (200 mg/1.14 mL)

Información Importante:
KEVZARA está disponible en una jeringa precargada de dosis única (referida como "jeringa" en estas instrucciones). La jeringa precargada contiene 200 mg de KEVZARA para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) 1 vez cada 2 semanas.
No intente inyectar KEVZARA hasta tanto su profesional del cuidado de la salud le haya enseñado la manera correcta de administrar inyecciones.

Cosas que debe hacer	Cosas que no debe hacer
• Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la jeringa. • Mantenga las jeringas no usadas en su caja original y guárdelas en el refrigerador entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). • Mantenga la caja en una bolsa aislante con un paquete de hielo al viajar. • Deje la jeringa reposar a temperatura ambiente por al menos 30 minutos antes de usar. • Use la jeringa en el lapso de **14** días después de sacarla del refrigerador o de la bolsa aislante. • Mantenga la jeringa y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.	• No use la jeringa si está dañada o si le falta la tapa de la aguja o esta no está puesta. Devuelva la jeringa y el paquete en que vino a su farmacia. • No quite la tapa de la aguja hasta justo antes de estar listo para inyectar. • No toque la aguja. • No reúse la jeringa ni trate de volver a colocar la tapa de la jeringa. • No congele ni caliente la jeringa. • No exponga la jeringa a la luz solar directa. • No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para uso futuro.
De tener alguna otra pregunta, converse con su profesional del cuidado de la salud o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Partes de la jeringa precargada de KEVZARA



Qué necesita para su inyección:

- Una jeringa precargada nueva de KEVZARA de 200 mg/1.14 mL
- Hisopo de alcohol
- Bolita de algodón o gasa
- Envase para desechar objetos punzantes. Consulte **"¿Cómo debo desechar (botar) la jeringa precargada de KEVZARA?"** al final de estas Instrucciones de Uso.

Paso A: Prepárese para la inyección

1. Prepare todo el equipo que necesita en una superficie limpia y plana.



- Saque 1 jeringa del empaque, sosteniéndola por el medio del cuerpo de la jeringa. **No** sostenga la jeringa por el émbolo, el agarre de los dedos ni la tapa de la aguja. **No** hale la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
- Mantenga las jeringas restantes en la caja en el refrigerador.

2. Mire la etiqueta.



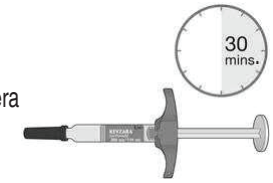
- Verifique que tiene el medicamento correcto y la dosis correcta.
- Verifique la fecha de caducidad.
- **No** use la jeringa si ha pasado la fecha de caducidad.

3. Mire el medicamento.



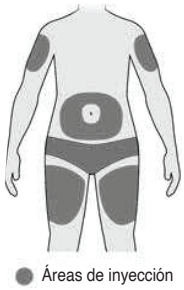
- Verifique que el líquido en la jeringa sea transparente e incoloro a color amarillo pálido.
- Puede que vea burbujas de aire. Esto es normal.
- **No** inyecte si el líquido se ve opaco, descolorido o contiene partículas. Deseche la jeringa de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una jeringa nueva.

4. Coloque la jeringa en una superficie plana y déjela reposar a temperatura ambiente por al menos 30 minutos.



- Usar la jeringa a temperatura ambiente permite que la inyección sea más cómoda.
- **No** use la jeringa si ha permanecido fuera del refrigerador por más de **14** días.
- **No** intente calentar la jeringa de ninguna otra manera.

5. Seleccione el área para la inyección.



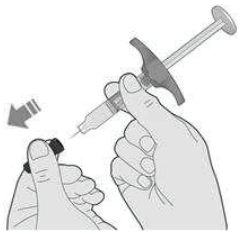
- Puede inyectar en la parte frontal del muslo o la barriga (abdomen), pero no en el área a 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- **Si otra persona le aplica la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.**
- Cambie el área de inyección cada vez que inyecte.
- **No** inyecte en la piel si está sensible, lastimada, amoratada o con cicatrices.

6. Prepare el área de inyección.

- Lávese las manos.
- Limpie la piel en el área de inyección con un pañito con alcohol y permita que se seque al aire libre antes de inyectar.
- **No** toque el área de inyección antes de inyectar.

Paso B: Aplique la inyección
Complete el Paso B después de completar todos los pasos del Paso A "Prepárese para la inyección".

1. Hale la tapa de la aguja.



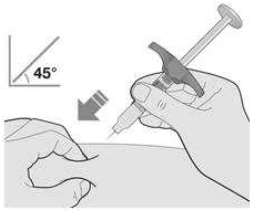
- Sostenga la jeringa por el centro del cuerpo de la jeringa con la aguja apuntado hacia fuera de usted.
- Mantenga la mano fuera del émbolo.
- **No** saque las burbujas de aire de la jeringa.
- **No** hale la tapa de la aguja hasta estar listo para inyectar.
- **No** vuelva a colocarle la tapa a la aguja.

2. Pellizque la piel.



- Use los dedos pulgar e índice para pellizcar un pliegue de piel en el área de inyección limpia.

3. Inserte la aguja en el pliegue de la piel a un ángulo de cerca de 45 grados.



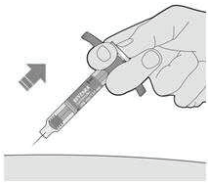
4. Empuje el émbolo hacia adentro.

- Lentamente empuje el émbolo hasta llegar al final y que la jeringa esté vacía.



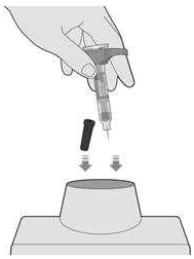
5. Antes de sacar la aguja, verifique que la jeringa esté vacía.

- Hale la aguja hacia fuera al mismo ángulo que la insertó.
- Si ve sangre en el área de inyección, presione el área con una bolita de algodón o una gasa.
- **No** frote el área de inyección.



6. Deseche la jeringa.

- No reúse la jeringa de KEVZARA.
- Coloque la jeringa usada en el envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA o en un envase resistente a pinchazos (consulte **"¿Cómo debo desechar (botar) las jeringas precargadas de KEVZARA?"**).
- **No** vuelva a colocar la tapa de la aguja.



¿Cómo debo desechar (botar) las jeringas precargadas de KEVZARA?

- Coloque la jeringa usada en un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA de inmediato después de usar. **No** deseche la jeringa en la basura de la casa.
- Si no tiene un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un envase casero que:
  - esté hecho de plástico duro,
  - pueda cerrarse bien con una tapa resistente a pinchazos, que no permita la salida de objetos punzantes,
  - se pueda colocar de forma vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas y
  - esté rotulado apropiadamente con una advertencia de que contiene desechos peligrosos.
- Cuando el envase para desechar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las guías de su comunidad respecto al desecho correcto de envases para objetos punzantes. Puede haber leyes estatales o locales en cuanto al desecho de agujas y jeringas usadas. Para más información respecto al desecho seguro de objetos punzantes, y para información específica respecto al desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, acceda al sitio web de la FDA en: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal
- **No** reúse la jeringa.
- **No** deseche el envase de objetos punzantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. **No** recicle el envase de objetos punzantes.

Importante: Siempre mantenga el envase de objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de Uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por:
sanofi-aventis U.S. LLC
Morristown, NJ 07960

UNA COMPAÑÍA DE SANOFI
Licencia en EE. UU. # 1752

Mercadeado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960)
y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology
©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

Expedido: mayo 2025

Instrucciones de Uso
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo
Pluma precargada de dosis única (150 mg/1.14 mL)

Información Importante:
KEVZARA está disponible en una pluma precargada de dosis única (referida como "pluma" en estas instrucciones). La pluma precargada contiene 150 mg de KEVZARA para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) 1 vez cada 2 semanas.
No intente inyectar KEVZARA hasta tanto su profesional del cuidado de la salud le haya enseñado la manera correcta de administrar inyecciones.

Cosas que debe hacer	Cosas que no debe hacer
• Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la pluma precargada. • Mantenga las plumas no usadas en su caja original y guárdelas en el refrigerador entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). • Mantenga la caja en una bolsa aislante con un paquete de hielo al viajar. • Deje la pluma reposar a temperatura ambiente por al menos 60 minutos antes de usar. • Use la jeringa en el lapso de **14** días después de sacarla del refrigerador o de la bolsa aislante. • Mantenga la pluma y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.	• No use la pluma precargada si está dañada o si le falta la tapa color naranja o esta no está puesta. Devuelva la pluma y el paquete en que vino a su farmacia. • No quite la tapa color naranja hasta justo antes de estar listo para inyectar. • No toque la cubierta de la aguja color amarillo. • No intente volver a colocar la tapa color naranja en la pluma. • No reúse la pluma. • No congele ni caliente la pluma. • No exponga la pluma a la luz solar directa. • No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para uso futuro.
De tener alguna otra pregunta, converse con su profesional del cuidado de la salud o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Partes de la pluma precargada de KEVZARA



Qué necesita para su inyección:

- Una pluma precargada no usada de KEVZARA de 150 mg/1.14 mL
- Hisopo de alcohol
- Bolita de algodón o gasa
- Envase para desechar objetos punzantes. Consulte **"¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?"** al final de estas Instrucciones de Uso.

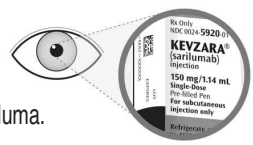
Paso A: Prepárese para la inyección

1. Prepare todo el equipo que necesita en una superficie limpia y plana.

- Saque 1 pluma del empaque, sosteniéndola por el medio del cuerpo de la pluma. **No** le quite la tapa color naranja hasta que esté listo para inyectar.
- Mantenga las plumas restantes en la caja en el refrigerador.

2. Mire la etiqueta.

- Verifique que tiene el medicamento correcto y la dosis correcta.
- Verifique la fecha de caducidad. Esta información aparece en el lado de la pluma.
- **No** use la pluma si ha pasado la fecha de caducidad.



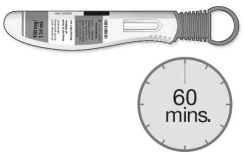
3. Mire la ventana.

- Verifique que el líquido en la ventana sea transparente e incoloro a color amarillo pálido.
- Puede que vea burbujas de aire. Esto es normal.
- **No** inyecte si el líquido se ve opaco, descolorido o contiene partículas. Deseche la pluma de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una pluma nueva.
- La ventana se ve transparente cuando la pluma no se ha usado. La ventana se verá color amarillo sólido una vez la pluma se usa.
- **No** la use si la ventana se ve color amarillo sólido. Deseche la pluma de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una pluma nueva.



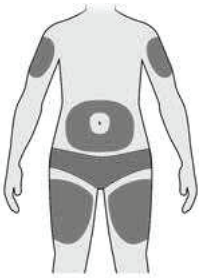
4. Coloque la pluma en una superficie plana y déjela reposar a temperatura ambiente por al menos 60 minutos.

- Usar la pluma a temperatura ambiente permite que la inyección sea más cómoda.
- **No** use la pluma si ha permanecido fuera del refrigerador por más de **14** días.
- **No** intente calentar la pluma de ninguna otra manera.



5. Seleccione el área para la inyección.

- Puede inyectar en el muslo o la barriga (abdomen), pero no en el área a 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- **Si otra persona le aplica la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.**
- Cambie el área de inyección cada vez que inyecte.
- **No** inyecte en la piel si está sensible, lastimada, amoratada o con cicatrices.



Áreas de inyección

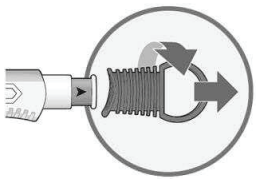
6. Prepare el área de inyección.

- Lávese las manos.
- Limpie la piel en el área de inyección con un pañito con alcohol y permita que se seque al aire libre antes de inyectar.
- **No** toque el área de inyección antes de inyectar.

Paso B: Aplique la inyección
Complete el Paso B después de completar todos los pasos del Paso A "Prepárese para la inyección".

1. Gire o hale la tapa color naranja.

- **No** quite la tapa color naranja hasta que esté listo para inyectar.
- **No** toque la cubierta amarilla de la aguja.
- **No** vuelva a colocar la tapa color naranja.



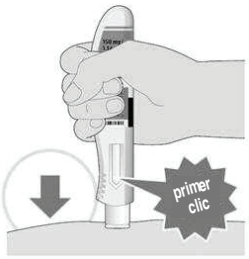
2. Coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre la piel a un ángulo de cerca de 90 grados.

- Asegúrese de que puede ver la ventana.



3. Oprima y sostenga la pluma contra la piel con firmeza.

- Escuchará un "clic" al comenzar la inyección.



4. Siga sosteniendo la pluma contra la piel con firmeza.

- La ventana comenzará a verse color amarillo sólido.
- La inyección tomará hasta 15 segundos.



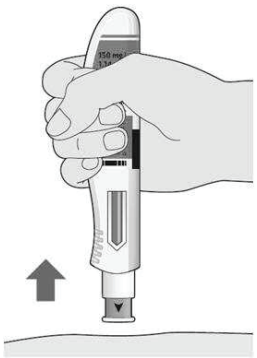
5. Escuchará un segundo clic cuando la inyección termine. Verifique para ver si toda la ventana se ve color amarillo sólido antes de sacar la pluma.

- Aunque no escuche el segundo clic, debe verificar si toda la ventana se ve color amarillo sólido.
- Si la ventana completa no se ve color amarillo sólido, esto significa que puede no haber recibido la dosis completa del medicamento. Llame a su profesional de la salud de inmediato.



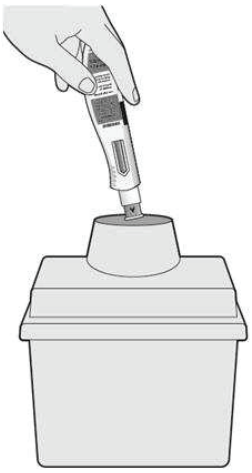
6. Saque la pluma de la piel.

- Una vez saque la pluma de la piel, la aguja quedará tapada automáticamente.
- Si ve sangre en el área de la inyección, presione el área con una bolita de algodón o una gasa.
- **No** frote el área de la inyección.



7. Desecho de la pluma

- La pluma precargada de KEVZARA no debe volverse a usar.
- Coloque la pluma usada en un envase para el desecho de objetos punzantes aprobado por la FDA o un envase resistente a pinchazos (consulte "**¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?**").
- **No** vuelva a colocar la tapa color naranja.



¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?

- Coloque la pluma usada en un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA de inmediato después de usar. **No** deseche la pluma en la basura de la casa.
- Si no tiene un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un envase casero que:
  - esté hecho de plástico duro,
  - pueda cerrarse bien con una tapa resistente a pinchazos, que no permita la salida de objetos punzantes,
  - se pueda colocar de forma vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas y
  - esté rotulado apropiadamente con una advertencia de que contiene desechos peligrosos.
- Cuando el envase para desechar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las guías de su comunidad respecto al desecho correcto de envases para objetos punzantes. Puede haber leyes estatales o locales en cuanto al desecho de agujas y jeringas usadas. Para más información respecto al desecho seguro de objetos punzantes, y para información específica respecto al desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, acceda al sitio web de la FDA en: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal
- **No** reúse la pluma
- **No** deseche el envase de objetos punzantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. **No** recicle el envase de objetos punzantes.

Importante: Siempre mantenga el envase de objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de Uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por:
sanofi-aventis U.S. LLC
Morristown, NJ 07960
UNA COMPAÑÍA DE SANOFI
Licencia en EE. UU. # 1752

Mercadeado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960) y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology

©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

Expedido: mayo 2025

Instrucciones de Uso
KEVZARA®
(sarilumab)
en inyección, para uso subcutáneo
Pluma precargada de dosis única (200 mg/1.14 mL)

Información Importante:
KEVZARA está disponible en pluma precargada de dosis única (referida como "pluma" en estas instrucciones). La pluma precargada contiene 200 mg de KEVZARA para inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) 1 vez cada 2 semanas.
No intente inyectar KEVZARA hasta tanto su profesional del cuidado de la salud le haya enseñado la manera correcta de administrar inyecciones.

Cosas que debe hacer	Cosas que no debe hacer
• Lea todas las instrucciones detenidamente antes de usar la pluma precargada. • Mantenga las plumas no usadas en su caja original y guárdelas en el refrigerador entre 36°F y 46°F (2°C y 8°C). • Mantenga la caja en una bolsa aislante con un paquete de hielo al viajar. • Deje la pluma reposar a temperatura ambiente por al menos 60 minutos antes de usar. • Use la pluma en el lapso de **14** días después de sacarla del refrigerador o de la bolsa aislante. • Mantenga la pluma y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.	• No use la pluma si está dañada o si le falta la tapa naranja o esta no está puesta. Devuelva la pluma y el paquete en que vino a su farmacia. • No quite la tapa color naranja hasta justo antes de estar listo para inyectar. • No toque la cubierta de la aguja color amarillo. • No intente volver a colocar la tapa color naranja en la pluma. • No reúse la pluma. • No congele ni caliente la pluma. • No exponga la pluma a la luz solar directa. • No inyecte a través de la ropa.

Guarde estas instrucciones para uso futuro.
De tener alguna otra pregunta, converse con su profesional del cuidado de la salud o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Partes de la pluma precargada de KEVZARA

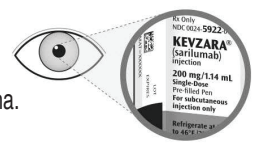


Qué necesita para su inyección:
- Una pluma precargada nueva de KEVZARA de 200 mg/1.14 mL
- Hisopo de alcohol
- Bolita de algodón o gasa
- Envase para desechar objetos punzantes. Consulte "**¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?**" al final de estas Instrucciones de Uso.

Paso A: Prepárese para la inyección

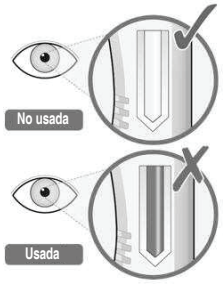
1. Prepare todo el equipo que necesita en una superficie limpia y plana.
- Saque 1 pluma del empaque, sosteniéndola por el medio del cuerpo de la pluma. **No** le quite la tapa color naranja hasta que esté listo para inyectar.
- Mantenga las plumas restantes en la caja en el refrigerador.

2. Mire la etiqueta.
- Verifique que tiene el medicamento correcto y la dosis correcta.
- Verifique la fecha de caducidad. Esta información aparece en el lado de la pluma.
- **No** use la pluma si ha pasado la fecha de caducidad.



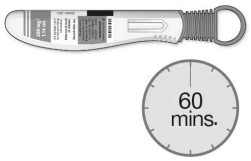
3. Mire la ventana.

- Verifique que el líquido en la ventana sea transparente e incoloro a color amarillo pálido.
- Puede que vea burbujas de aire. Esto es normal.
- **No** inyecte si el líquido se ve opaco, descolorido o contiene partículas. Deseche la pluma de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una pluma nueva.
- La ventana se ve transparente cuando la pluma no se ha usado. La ventana se verá color amarillo sólido una vez la pluma se usa.
- **No** la use si la ventana se ve color amarillo sólido. Deseche la pluma de forma segura en un envase para objetos punzantes y busque una pluma nueva.



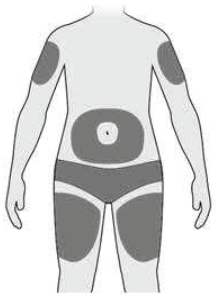
4. Coloque la pluma en una superficie plana y déjela reposar a temperatura ambiente por al menos 60 minutos.

- Usar la pluma a temperatura ambiente permite que la inyección sea más cómoda.
- **No** use la pluma si ha permanecido fuera del refrigerador por más de **14** días.
- **No** intente calentar la pluma de ninguna otra manera.



5. Seleccione el área para la inyección.

- Puede inyectar en el muslo o la barriga (abdomen), pero no en el área a 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo.
- **Si otra persona le aplica la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.**
- Cambie el área de inyección cada vez que inyecte.
- **No** inyecte en la piel si está sensible, lastimada, amoratada o con cicatrices.



● Áreas de inyección

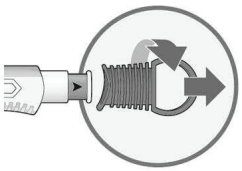
6. Prepare el área de inyección.

- Lávese las manos.
- Limpie la piel en el área de inyección con un pañito con alcohol y permita que se seque al aire libre antes de inyectar.
- **No** toque el área de inyección antes de inyectar.

Paso B: Aplique la inyección
Complete el Paso B después de completar todos los pasos del Paso A "Prepárese para la inyección".

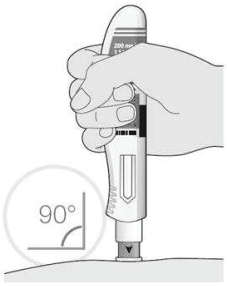
1. Gire o hale la tapa color naranja.

- **No** quite la tapa color naranja hasta que esté listo para inyectar.
- **No** toque la cubierta de la aguja color amarillo.
- **No** vuelva a colocar la tapa color naranja.



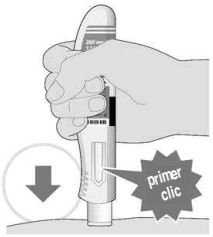
2. Coloque la cubierta amarilla de la aguja sobre la piel a un ángulo de cerca de 90 grados.

- Asegúrese de que puede ver la ventana.



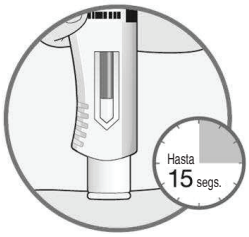
3. Oprima y sostenga la pluma contra la piel con firmeza.

- Escuchará un "clic" al comenzar la inyección.



4. Siga sosteniendo la pluma contra la piel con firmeza.

- La ventana comenzará a verse color amarillo sólido.
- La inyección tomará hasta 15 segundos.



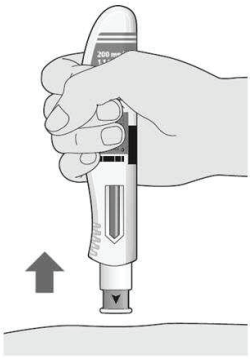
5. Escuchará un segundo clic cuando la inyección termine. Verifique para ver si toda la ventana se ve color amarillo sólido antes de sacar la pluma.

- Aunque no escuche el segundo clic, debe verificar si toda la ventana se ve color amarillo sólido.
- Si la ventana completa no se ve color amarillo sólido, esto significa que puede no haber recibido la dosis completa del medicamento. Llame a su profesional de la salud de inmediato.



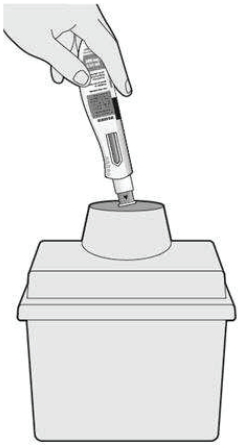
6. Saque la pluma de la piel.

- Una vez saque la pluma de la piel, la aguja quedará tapada automáticamente.
- Si ve sangre en el área de la inyección, presione el área con una bolita de algodón o una gasa.
- **No** frote el área de la inyección.



7. Desecho de la pluma

- La pluma precargada de KEVZARA no debe volverse a usar.
- Coloque la pluma usada en un envase para el desecho de objetos punzantes aprobado por la FDA o un envase resistente a pinchazos (consulte "**¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?").**
- **No** vuelva a colocar la tapa color naranja.



¿Cómo debo desechar (botar) las plumas precargadas de KEVZARA?

- Coloque la pluma usada en un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA de inmediato después de usar. **No** deseche la pluma en la basura de la casa.
- Si no tiene un envase para desechar objetos punzantes aprobado por la FDA, puede usar un envase casero que:
  - esté hecho de plástico duro,
  - pueda cerrarse bien con una tapa resistente a pinchazos, que no permita la salida de objetos punzantes,
  - se pueda colocar de forma vertical y estable durante el uso,
  - sea resistente a fugas y
  - esté rotulado apropiadamente con una advertencia de que contiene desechos peligrosos.
- Cuando el envase para desechar objetos punzantes esté casi lleno, deberá seguir las guías de su comunidad respecto al desecho correcto de envases para objetos punzantes. Puede haber leyes estatales o locales en cuanto al desecho de agujas y jeringas usadas. Para más información respecto al desecho seguro de objetos punzantes, y para información específica respecto al desecho de objetos punzantes en el estado donde vive, acceda al sitio web de la FDA en: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal
- **No** reúse la pluma.
- **No** deseche el envase de objetos punzantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. **No** recicle el envase de objetos punzantes.

Importante: Siempre mantenga el envase de objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Estas Instrucciones de Uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

REGENERON
sanofi

Manufacturado por:
sanofi-aventis U.S. LLC
Morristown, NJ 07960
UNA COMPAÑÍA DE SANOFI
Licencia en EE. UU. # 1752

Mercadeado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Morristown, NJ 07960)
y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)
KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology
©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC
Expedido: mayo 2025
MAT-US-2311671-v2.0-07/2025 Solo con receta