

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
 Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar KEVZARA® de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para KEVZARA.

KEVZARA (sarilumab) inyección, para uso subcutáneo
 Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES SERIAS
Consulte la información de prescripción completa para ver todo el recuadro de advertencia.

- Se han producido infecciones serias que han provocado hospitalización o muerte, incluidas las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibieron KEVZARA. (5.1)
- Si se desarrolla una infección seria, interrumpir 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, realizar una prueba de TB latente; si da positivo, iniciar el tratamiento para la TB. (5.1)
- Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA. (5.1)

INDICACIONES Y USO
 KEVZARA® es un antagonista del receptor de interleucina-6 (IL-6) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- KEVZARA puede utilizarse en monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX) u otros DMARD convencionales. (2.1)
- La dosis recomendada de KEVZARA es de 200 mg una vez cada dos semanas, administrada en forma de inyección subcutánea. (2.1)

Consideraciones generales para la administración

- No se recomienda iniciar KEVZARA en pacientes con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000/mm³, plaquetas inferiores a 150 000/mm³ o transaminasas hepáticas por encima de 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). (2.2)

Modificaciones de la dosis

- Modificar dosis para tratar neutropenia, trombocitopenia o una elevación de transaminasas hepáticas. (2.1, 2.4)

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

Inyección: 150 mg/1,14 ml o 200 mg/1,14 ml solución en una jeringa precargada de dosis única (3)

Inyección: 150 mg/1,14 ml o 200 mg/1,14 ml solución en una 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 serias: evitar el uso de KEVZARA durante una infección activa. (5.1)
- Neutropenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas: monitorear los parámetros analíticos. (5.2)
- Perforación gastrointestinal (GI): el riesgo puede aumentarse con diverticulitis concurrente o el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticosteroides. Evaluar inmediatamente los signos o síntomas abdominales agudos. (5.3)
- Reacciones de hipersensibilidad. (5.5)
- Vacunas vivas: evitar el uso con KEVZARA debido al riesgo de infección. Seguir las pautas de vacunación. (5.7, 7.3)

REACCIONES ADVERSAS
 Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia de, al menos, el 3 %) son neutropenia, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), eritema en el lugar de inyección, infecciones respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con Sanofi-Aventis al 1-800-633-1610 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o a través de 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 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la guía del medicamento en la página 17.

Revisado: 04/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES SERIAS

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

2.2 Consideraciones generales para la administración

2.3 Instrucciones de administración importantes

2.4 Modificaciones de la dosis en caso de anomalías de laboratorio o infección seria

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones serias

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 vivas

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Inmunogenicidad

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso con otros fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide

7.2 Interacciones con los sustratos del CYP450

7.3 Vacunas vivas

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia hepática

8.7 Insuficiencia renal

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas en la información de prescripción.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES SERIAS

Los pacientes tratados con KEVZARA presentan un mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden provocar hospitalización o muerte [ver 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 tomando inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides.

Evitar el uso de KEVZARA en pacientes con infección activa.

Las infecciones informadas incluyen:

- Tuberculosis activa, que puede presentar enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes se deben realizar 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, víricas y otras infecciones debidas a patógenos oportunistas.

Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA. Si se desarrolla una infección seria, interrumpir la administración de KEVZARA hasta que la infección esté controlada.

Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con KEVZARA antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

1 INDICACIONES Y USO

KEVZARA® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

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

La dosis recomendada de KEVZARA es de 200 mg una vez cada dos semanas, administrada en forma de inyección subcutánea.

Reducir la dosis a 150 mg una vez cada dos semanas para el tratamiento de la neutropenia, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas [*ver Posología y administración (2.4), Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)*].

2.2 Consideraciones generales para la administración

- No se recomienda iniciar KEVZARA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm³, recuento de plaquetas inferior a 150 000 por mm³ o que tengan alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) por encima de 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) [*ver Posología y administración (2.4) y Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA, los pacientes deben someterse a una prueba de tuberculosis (TB) latente. Si el resultado es positivo, considerar el tratamiento de la TB antes del uso de KEVZARA [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Evitar el uso de KEVZARA con DMARD biológicos debido a la posibilidad de un aumento de la inmunosupresión y un aumento del riesgo de infección. No se ha estudiado el uso simultáneo de KEVZARA con DMARD biológicos, como antagonistas del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), antagonistas de IL-1R, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de la coestimulación.
- Evitar el uso de KEVZARA en pacientes con infecciones activas [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.3 Instrucciones de administración importantes

- KEVZARA está destinado a su uso bajo la orientación de un profesional de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse KEVZARA o el cuidador del paciente puede administrar KEVZARA. Proporcionar la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores sobre la preparación y administración de KEVZARA antes de su uso de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Dejar la jeringa precargada reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la inyección subcutánea. No calentar KEVZARA de ninguna otra manera.
- Si se utiliza una pluma precargada, dejar la pluma precargada reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de la inyección subcutánea. No calentar KEVZARA de ninguna otra manera.
- 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 utilizar la solución si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, o si alguna parte de la jeringa precargada o de la pluma precargada parece dañada.

- Indicar a los pacientes que inyecten toda la cantidad en la jeringa o en la pluma (1,14 ml), que proporciona 200 mg o 150 mg de KEVZARA, según las instrucciones proporcionadas en las instrucciones de uso.
- Rotar los lugares de inyección con cada inyección. No inyectar en piel dolorida, dañada ni con hematomas o cicatrices.

2.4 Modificaciones de la dosis en caso de anomalías de laboratorio o infección seria

Si un paciente desarrolla una infección seria, suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que la infección esté controlada.

Modificar la administración de la dosis en caso de neutropenia, trombocitopenia o elevación de las enzimas hepáticas (ver la Tabla 1). Para criterios relacionados con el inicio del tratamiento, ver [Posología y administración (2.2)].

Tabla 1: Modificación de la dosis de KEVZARA en caso de neutropenia, trombocitopenia o elevación de las enzimas hepáticas

| Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo <i>[ver Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.2)]</i> | |
|--|--|
| Valor de laboratorio (células/mm³) | Recomendación |
| RAN superior a 1000 | Mantener la dosis actual de KEVZARA. |
| RAN 500-1000 | Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que el RAN sea superior a 1000. A continuación, 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 <i>[ver Advertencias y precauciones (5.2)]</i> | |
|--|---|
| Valor de laboratorio (células/mm³) | Recomendación |
| 50 000-100 000 | Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que el recuento de plaquetas sea superior a 100 000. A continuación, 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 <i>[ver Advertencias y precauciones (5.2)]</i> | |
|---|--|
| Valor de laboratorio | Recomendación |
| ALT superior a LSN a 3 veces el LSN o menos | Considerar la modificación de la dosis de los DMARD concomitantes según sea clínicamente apropiado. |
| ALT superior a 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN o menos | Suspender el tratamiento con KEVZARA hasta que la ALT sea inferior a 3 veces el LSN. A continuación, KEVZARA puede reanudarse a 150 mg cada dos semanas y aumentarse a 200 mg cada dos semanas cuando sea clínicamente apropiado. |
| ALT superior a 5 veces el LSN | Interrumpir KEVZARA. |

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 150 mg/1,14 ml o 200 mg/1,14 ml de solución incolora a amarillo pálido en una jeringa precargada de dosis única.

Inyección: 150 mg/1,14 ml o 200 mg/1,14 ml de solución 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 *[ver Advertencias y precauciones (5.5) y Reacciones adversas (6.1)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y en ocasiones mortales por patógenos bacterianos, micóticos invasivos, virales u otros patógenos oportunistas en pacientes que reciben inmunodepresores, como KEVZARA, para la artritis reumatoide (AR). Las infecciones serias más frecuentemente observadas con KEVZARA fueron neumonía y celulitis *[ver Reacciones Adversas (6.1)]*. 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 tomando inmunosupresores concomitantes como metotrexato o corticoesteroides, que además de la AR pueden predisponer a infecciones. Aunque no se han informado en estudios clínicos de KEVZARA, se han informado otras infecciones graves (p. ej., histoplasmosis, criptococo, aspergilosis) en pacientes que reciben otros inmunodepresores para el tratamiento de la AR.

Evitar el uso de KEVZARA en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Tener en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA en pacientes que:

- padecen infección crónica o recurrente;
- tienen antecedentes de infecciones graves u oportunistas;
- padecen enfermedades subyacentes, además de la AR, que pueden predisponerlos a infecciones;
- han estado expuestos a tuberculosis; o
- han vivido en áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o viajaron a dichas áreas.

Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con KEVZARA, ya que pueden disminuirse los signos y síntomas de inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda [*ver Posología y administración (2.4), Reacciones adversas (6.1)*].

Suspender el tratamiento con KEVZARA si un paciente desarrolla una infección seria u oportunista.

Realizar pruebas diagnósticas rápidas y completas adecuadas para un paciente inmunocomprometido que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con KEVZARA; iniciar un tratamiento antimicrobiano adecuado y vigilar estrechamente al paciente.

Tuberculosis

Evaluar a los pacientes para detectar los factores de riesgo de tuberculosis (TB) y realizar una prueba de infección latente antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA. Tratar a los pacientes con TB latente con terapia antimicobacteriana estándar antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA. Considerar el tratamiento anti-TB antes del inicio de KEVZARA en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un ciclo adecuado de tratamiento y en pacientes con un resultado negativo en la prueba de TB latente pero que tengan factores de riesgo para la infección por TB. Al considerar el tratamiento anti-TB, podría ser adecuado consultar a un médico con conocimientos especializados en TB.

Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de TB, incluidos los pacientes con resultado negativo de infección por TB latente antes de iniciar el tratamiento.

Reactivación viral

Se han informado casos de reactivación viral con terapias biológicas inmunosupresoras. Se observaron casos de herpes zóster en estudios clínicos con KEVZARA [ver *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se desconoce el riesgo de reactivación de hepatitis B con KEVZARA, ya que se excluyó a los pacientes que estaban en riesgo de reactivación.

5.2 Anomalías de laboratorio

Neutropenia

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

- Evaluar el recuento de neutrófilos antes del inicio de KEVZARA y controlar el recuento de neutrófilos de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces [ver *Farmacología clínica (12.2)*]. Para recomendaciones sobre el inicio del tratamiento con KEVZARA y las modificaciones de la dosis en función de los resultados del RAN, ver *Posología y administración (2.2 y 2.4)*.
- Con base en la farmacodinámica de los cambios en el RAN [ver *Farmacología clínica (12.2)*], usar los resultados obtenidos al final del intervalo de administración cuando se considere la modificación de la dosis.

Trombocitopenia

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

- Evaluar el recuento de plaquetas antes del inicio de KEVZARA y controlar las plaquetas de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con KEVZARA y las modificaciones de la dosis en función de los resultados del RAN, ver *Posología y administración (2.2 y 2.4)*.

Elevación de las enzimas hepáticas

El tratamiento con KEVZARA se asoció a una mayor incidencia de elevaciones de las transaminasas. Estas elevaciones fueron transitorias y no produjeron ninguna lesión hepática clínicamente evidente en los estudios clínicos [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. Se observó un aumento de la frecuencia y magnitud 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 controlar dichos niveles 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 en función de las elevaciones de transaminasas, ver *Posología y administración (2.2 y 2.4)*.

Anomalías lipídicas

El tratamiento con KEVZARA se asoció a aumentos en los parámetros lipídicos, como colesterol LDL, colesterol HDL o triglicéridos [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

- Evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente entre 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento con KEVZARA, y luego, a intervalos de aproximadamente 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 la diverticulitis. El riesgo de la perforación GI puede aumentarse con diverticulitis concurrente o el uso concomitante AINE o corticosteroides. Evaluar de inmediato a los pacientes que presenten síntomas abdominales de nueva aparición [ver *Reacciones Adversas (6.1)*].

5.4 Inmunosupresión

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

5.5 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad en asociación con KEVZARA [ver *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 con AR. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción en el lugar de la inyección, erupción cutánea y urticaria. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacción de hipersensibilidad. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad, interrumpir inmediatamente la administración de KEVZARA. No administrar KEVZARA a pacientes con hipersensibilidad conocida a sarilumab [ver *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 insuficiencia hepática, ya que el tratamiento con KEVZARA se asoció a elevaciones de las transaminasas [ver *Reacciones adversas (6.1)*, *Uso en Poblaciones Específicas (8.6)*].

5.7 Vacunas vivas

Evitar el uso simultáneo de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA debido a que el riesgo de infecciones sea potencialmente sea elevado; no se ha establecido la seguridad clínica de las vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas vivas a los pacientes que reciben KEVZARA. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con KEVZARA debe ser congruente con las actuales pautas de vacunación de los inmunodepresores [ver *Interacciones medicamentosas (7.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Infecciones serias [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Neutropenia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Perforación gastrointestinal [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Inmunosupresión [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y, posiblemente, no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

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

La seguridad de KEVZARA en combinación con DMARD convencionales se evaluó en función 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 incluye a los pacientes de los dos estudios de eficacia en fase III (Estudios 1 y 2) de las semanas 0 a 16 del Estudio 1 y las semanas 0 a 12 del Estudio 2, y se utilizaron para evaluar las reacciones adversas frecuentes y las anomalías de laboratorio antes de permitir que los pacientes cambien 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 DMARD convencionales.

La población controlada con placebo durante 52 semanas incluye a pacientes de un estudio en fase II de 12 semanas de duración y dos estudios de eficacia en fase III (uno de 24 semanas de duración y otro de 52 semanas de duración). Esta población controlada con placebo incluye a todos los sujetos de los períodos doble ciego controlados con placebo de cada estudio y se analizó en 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 DMARD convencionales.

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

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron infecciones [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Las reacciones adversas más frecuentes (que se produjeron en al menos el 3 % de los pacientes tratados con KEVZARA en combinación con DMARD) 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 %, 6 % y 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 del tratamiento 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 DMARD concomitantes. El perfil de seguridad fue generalmente congruente con el de la población que recibió DMARD concomitantes.

Infecciones generales

En la población previa al rescate controlado con placebo, la tasa de infecciones en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + DMARD fue de 110 y 105 eventos por 100 años-paciente, respectivamente, frente a 81 eventos por 100 años-paciente en el grupo con placebo + DMARD. 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 + DMARD, el 0,6 % (4 pacientes) tratados con KEVZARA 150 mg + DMARD y el 0,5 % (3 pacientes) tratados con placebo + DMARD tuvieron un evento de herpes zóster [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

La tasa global de infecciones con KEVZARA + DMARD en la población de seguridad a largo plazo fue congruente con las tasas en los períodos controlados de los estudios.

Infecciones serias

En la población previa al rescate, la tasa de infecciones serias en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + DMARD fue de 3,8 y 4,4 eventos por 100 años-paciente, respectivamente, frente a 2,5 eventos por 100 años-paciente en el grupo con placebo + DMARD. En la población controlada con placebo durante 52 semanas, la tasa de infecciones serias en el grupo con KEVZARA 200 mg y 150 mg + DMARD fue de 4,3 y 3,0 eventos por 100 años-paciente, respectivamente, frente a 3,1 eventos por 100 años-paciente en el grupo con placebo + DMARD.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa global de infecciones serias fue congruente con las tasas en los períodos controlados de los estudios. Las infecciones serias más frecuentemente observadas incluyeron neumonía y celulitis. Se han informado casos de infección oportunista [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Perforación gastrointestinal

En la población controlada con placebo de 52 semanas, un paciente en tratamiento con KEVZARA experimentó una perforación gastrointestinal (GI) (0,11 eventos por 100 años-paciente).

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa global de perforación GI fue congruente con las tasas en los períodos controlados de los estudios. Los informes de perforación GI se informaron principalmente como complicaciones de diverticulitis, incluyendo una perforación GI inferior y absceso. La mayoría de los pacientes que desarrollaron perforaciones GI estaban tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticosteroides concomitantes. Se desconoce el aporte de estos medicamentos concomitantes frente a KEVZARA en el desarrollo de perforaciones GI [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reacciones de hipersensibilidad

En la población previa al rescate con tratamiento previo con placebo, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad fue mayor entre aquellos tratados con KEVZARA (0,3 % en 200 mg, 0,2 % en 150 mg) que en el grupo de placebo (0 %). La tasa de interrupciones por hipersensibilidad en la población de seguridad a largo plazo fue congruente con el período controlado con placebo.

Reacciones en el lugar de la inyección

En la población previa al rescate con control previo de placebo, se informaron reacciones en el lugar de la inyección en el 7 % de los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg, en el 6 % que recibieron KEVZARA 150 mg y en el 1 % que recibieron placebo. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluidos eritema y prurito) fueron de gravedad leve para 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 con control previo con placebo, se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos de menos de 1000 por mm³ en el 6 % y en el 4 % de los pacientes del grupo con KEVZARA 200 mg + DMARD y KEVZARA 150 mg + DMARD, respectivamente, en comparación con ningún paciente en los grupos con placebo + DMARD. Se produjeron disminuciones en los recuentos de neutrófilos de menos de 500 por mm³ en el 0,7 % de los pacientes de los grupos con KEVZARA 200 mg + DMARD y KEVZARA 150 mg + DMARD. La disminución del RAN no se asoció a la aparición de infecciones, incluidas las infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones sobre los recuentos de neutrófilos fueron congruentes con las observadas en los estudios clínicos controlados con placebo [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

Disminución del recuento plaquetario

En la población con control previo con placebo, se produjeron disminuciones en los recuentos plaquetarios de menos de 100 000 por mm³ en el 1 % y el 0,7 % de los pacientes con KEVZARA 200 mg y 150 mg + DMARD, respectivamente, en comparación con ningún paciente de los que recibía placebo + DMARD, sin episodios hemorrágicos asociados.

En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones sobre los recuentos plaquetarios fueron congruentes con las observadas en los estudios clínicos controlados con placebo [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

Elevación de las enzimas hepáticas

Las elevaciones de las enzimas hepáticas en la población controlada con placebo previo al rescate (KEVZARA + DMARD o placebo + DMARD) se resumen en la Tabla 2. En pacientes que presentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica, como la interrupción de KEVZARA o la reducción de la dosis, se tradujo en una disminución o normalización de las enzimas hepáticas [*ver Posología y administración (2.4)*]. Estas elevaciones no se asociaron a aumentos clínicamente relevantes de la bilirrubina directa ni se asociaron a indicios clínicos de hepatitis o insuficiencia hepática [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

Tabla 2: Incidencia de las elevaciones de las enzimas hepáticas en adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave*

| | Placebo + DMARD N = 579 | KEVZARA 150 mg + DMARD N = 579 | KEVZARA 200 mg + DMARD 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 % |

* Población de seguridad controlada con placebo en fase III durante el período previo al rescate
LSN = límite superior de la normalidad

Anomalías lipídicas

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

- La media de los LDL aumentó 12 mg/dl en el grupo de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + DMARD y 16 mg/dl en el grupo de KEVZARA 200 mg cada dos semanas + DMARD.
- Los triglicéridos medios aumentaron 20 mg/dl en el grupo de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + DMARD y 27 mg/dl en el grupo de KEVZARA 200 mg cada dos semanas + DMARD.
- La media de HDL aumentó 3 mg/dl en los grupos de KEVZARA 150 mg cada dos semanas + DMARD y KEVZARA 200 mg cada dos semanas + DMARD.

En la población de seguridad a largo plazo, las observaciones de los parámetros lipídicos 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 eventos por 100 años-paciente) en pacientes que recibieron KEVZARA + DMARD en comparación con 4 neoplasias malignas en los pacientes del grupo control (tasa de eventos ajustada por la exposición de 1,0 eventos por 100 años-paciente).

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa de neoplasias malignas fue congruente con la observada en el período controlado con placebo [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Otras reacciones adversas

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

Tabla 3: Reacciones adversas frecuentes* en adultos con artritis reumatoide activa moderada a grave†

| Término preferido | Placebo + DMARD (N = 579) | KEVZARA 150 mg + DMARD (N = 579) | KEVZARA 200 mg + DMARD (N = 582) |
|--|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Neutropenia | 0,2 % | 7 % | 10 % |
| Aumento de la alanina aminotransferasa | 2 % | 5 % | 5 % |
| Eritema en el lugar de la inyección | 0,9 % | 5 % | 4 % |
| Prurito en el lugar de la 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 + DMARD o KEVZARA 200 mg + DMARD y superiores a los observados en el grupo de placebo + DMARD

† 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 bucal.

6.2 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 previa al rescate, el 4,0 % de los pacientes tratados con KEVZARA 200 mg + DMARD, el 5,7 % de los pacientes tratados con KEVZARA 150 mg + DMARD y el 1,9 % de los pacientes tratados con placebo + DMARD presentaron una respuesta de anticuerpos antifármaco (AAF). Se detectaron anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 1,0 % de los pacientes que recibían KEVZARA 200 mg + DMARD, en el 1,6 % de los pacientes que recibían KEVZARA 150 mg + DMARD y en el 0,2 % de los pacientes que recibían placebo + DMARD.

En pacientes tratados con KEVZARA en monoterapia, el 9,2 % de los pacientes mostró una respuesta de AAF, con un 6,9 % de los pacientes que 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.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Uso con otros fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide

Los análisis farmacocinéticos de la población no detectaron ningún efecto del metotrexato (MTX) sobre la depuración de sarilumab. KEVZARA no se ha investigado en combinación con inhibidores de JAK o DMARD biológicos como antagonistas del TNF [*ver Posología 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 interleucina-6 (IL-6) puede regular 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-6R α como KEVZARA puede revertir el efecto inhibitorio 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, donde la dosis se ajusta individualmente. Tras el inicio o la interrupción de KEVZARA, en pacientes tratados con medicamentos con sustrato de CYP, realizar un monitoreo terapéutico del efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., teofilina) y ajustar la dosis individual del medicamento según sea necesario.

Se debe tener precaución al coadministrar KEVZARA con los fármacos sustratos de CYP3A4 en los que no es deseable reducir la eficacia, p. ej., anticonceptivos orales, lovastatina, atorvastatina, etc. El efecto de KEVZARA sobre la actividad de la enzima CYP450 puede persistir durante varias semanas después de interrumpir el tratamiento [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Vacunas vivas

Evitar el uso simultáneo de vacunas vivas durante el tratamiento con KEVZARA [*ver Advertencias y precauciones (5.7)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición en el embarazo

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a KEVZARA durante el embarazo. Se recomienda a los médicos registrar a las pacientes y se recomienda a las mujeres embarazadas que se registren en ellos llamando al 1-877-311-8972.

Resumen del riesgo

Los datos limitados en seres humanos relacionados con KEVZARA en mujeres embarazadas no son suficientes para informar sobre el riesgo asociado al fármaco en defectos congénitos graves y abortos espontáneos. Los anticuerpos monoclonales, como sarilumab, se transportan activamente a través de la placenta durante el tercer trimestre del embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria en el lactante expuesto en el útero [*ver 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 [*ver Consideraciones y datos clínicos*]. En un estudio de reproducción en animales, compuesto por un estudio combinado de desarrollo embrionario fetal y pre y postnatal con macacos que recibieron una administración intravenosa de sarilumab, no hubo indicios de embriotoxicidad ni malformaciones fetales con exposiciones hasta aproximadamente 84 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) [*ver Datos*]. La publicación sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir con la maduración y la dilatación cervical y la actividad contráctil miométrica, lo que provoca posibles retrasos en el parto [*ver Datos*].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y de abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, de pérdida o de otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimientos importantes y de 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 beneficios antes de administrar vacunas vivas o atenuadas a lactantes expuestos a KEVZARA en el útero [*ver 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 [*ver Datos*].

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de desarrollo embrionario y postnatal, las macacas cynomolgus en gestación recibieron sarilumab en dosis intravenosas de 0, 5, 15 o 50 mg/kg/semana desde la confirmación del embarazo en el día de gestación (GD) 20, durante todo el período de organogénesis (hasta GD 50, aproximadamente), y continuó hasta el parto natural de lactantes hasta aproximadamente el GD 165. El mantenimiento del embarazo no se vio afectado en ninguna dosis. Sarilumab no fue embriotóxico ni teratógeno con exposiciones hasta aproximadamente 84 veces la MRHD (basado en el área bajo la curva [AUC] con dosis intravenosas maternas de hasta 50 mg/kg/semana). Sarilumab no tuvo ningún efecto sobre el crecimiento y el desarrollo neonatal evaluados hasta un mes después del nacimiento. Se detectó sarilumab en el suero de neonatos hasta un mes después del nacimiento, lo que sugiere que el anticuerpo había atravesado la placenta.

Tras la exposición al antígeno, los títulos disminuidos de IgG atribuidos a la acción inmunosupresora de sarilumab fueron evidentes en estudios con macacos mayores, con exposiciones hasta aproximadamente 80 veces el MRHD (basado en AUC con dosis intravenosas hasta 50 mg/kg/semana) y ratones jóvenes tratados con un anticuerpo análogo, que se une a la IL-6R α murina para inhibir la señalización mediada por IL-6, a 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 publicación sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir con la maduración y la dilatación cervical 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 del riesgo

No se dispone de información sobre la presencia de sarilumab en la leche humana, los efectos del fármaco en el lactante materno ni los efectos del fármaco sobre la producción de leche. La IgG materna está presente en la leche humana. Si sarilumab se transfiere a la leche humana, 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 a un lactante durante la lactancia; por lo tanto, se debe considerar el beneficio de amamantar para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de KEVZARA de la madre y los posibles efectos adversos de KEVZARA sobre el niño que amamanta o de la enfermedad materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de KEVZARA en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes en estudios clínicos de KEVZARA [ver *Estudios clínicos (14)*], el 15 % tenía 65 años o más, mientras que el 1,6 % tenía 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 serias entre KEVZARA y los pacientes tratados con placebo a partir de los 65 años fue mayor que los menores de 65 años. Al existir una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, se debe tener precaución cuando se trate a ancianos.

8.6 Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de KEVZARA en pacientes con insuficiencia hepática, incluidos pacientes con serología positiva del VHB o del VHC [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

8.7 Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. KEVZARA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave [ver *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 como una solución estéril, incolora a amarillo pálido de aproximadamente pH 6,0. KEVZARA se suministra en una jeringa precargada o 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 tanto a los receptores solubles como a los receptores de IL-6 unidos a la membrana (sIL-6R y mIL-6R), y se ha demostrado que inhibe la señalización mediada por la IL-6 a través de 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 estimulación 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 rápida reducción de los niveles de PCR. Los niveles se redujeron a la normalidad en las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Tras la administración de dosis única de sarilumab en pacientes con AR, los recuentos absolutos de neutrófilos disminuyeron hasta el nadir entre 3 y 4 días y posteriormente se recuperaron hacia el valor inicial [ver *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.

12.3 Farmacocinética

Absorción

La farmacocinética de sarilumab se caracterizó en 1770 pacientes 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 $t_{m\acute{a}x}$ se observó en 2 a 4 días.

En estado estacionario, la exposición a lo largo del intervalo de administración medido por el AUC aumentó 2 veces con un aumento de la dosis de 150 a 200 mg cada dos semanas. El estado estacionario se alcanzó a las 14 a 16 semanas, con una acumulación de 2 a 3 veces en comparación con la exposición de dosis única.

Para la pauta posológica de 150 mg cada dos semanas, la media estimada (\pm DE) del AUC en estado estacionario, $C_{m\acute{i}n}$ y $C_{m\acute{a}x}$ de sarilumab fueron 202 ± 120 mg día/l, $6,35 \pm 7,54$ mg/l y $20,0 \pm 9,20$ mg/l, respectivamente.

Para la pauta posológica de 200 mg cada dos semanas, la media estimada (\pm DE) del AUC en estado estacionario, $C_{m\acute{i}n}$ y $C_{m\acute{a}x}$ de sarilumab fueron 395 ± 207 mg día/l, $16,5 \pm 14,1$ mg/l y $35,6 \pm 15,2$ 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 es predominantemente 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 de la población 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 a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Excreción

Los anticuerpos monoclonales, incluido el sarilumab, no se eliminan a través de vías renales o hepáticas.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes adultos con artritis reumatoide mostraron que la edad, el sexo y la raza no influyeron significativamente 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.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de sarilumab.

Insuficiencia renal

No se llevó a cabo ningún estudio formal sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de sarilumab. Con base en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de 1770 pacientes con AR, incluidos los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina (CL_{cr}): 60 a 90 ml/min; N = 471 al inicio) o moderada (CL_{cr} : 30 a 60 ml/min; 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 [*ver 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 ácido de simvastatina se redujo en un 45 % y un 36 %, respectivamente [*ver Interacciones farmacológicas (7.2)*].

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 publicación 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 vías que conducen a la tumorigénesis.

Actualmente, se desconoce el riesgo de neoplasia maligna en humanos de un anticuerpo que interrumpe la señalización a través del receptor de IL-6, como el sarilumab.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratones macho y hembra tratados con un anticuerpo análogo, que se une a la IL-6R α 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

Diseño de estudios clínicos en adultos con AR activa moderada a grave

La eficacia y la seguridad de KEVZARA se evaluaron 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 moderada a grave 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 se evaluó a 1197 pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave que presentaban una respuesta clínica insuficiente 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.

El Estudio 2 evaluó a 546 pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave 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 DMARD convencionales (MTX, sulfasalazina, leflunomida 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 lograron 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 la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) en la semana 52 en el Estudio 1.

Respuesta clínica

Los porcentajes de pacientes tratados con KEVZARA cada dos semanas + MTX/DMARD 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/DMARD tuvieron mayores tasas de respuesta de ACR20, ACR50 y ACR70 frente a los pacientes tratados con placebo + MTX/DMARD 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/DMARD alcanzó un nivel bajo de actividad de la enfermedad medida mediante una puntuación de actividad de la enfermedad de proteína 28-C-reactiva (DAS28-PCR) <2,6 en comparación con placebo + MTX/DMARD al final de los estudios (Tabla 4). En el Estudio 1, la proporción de pacientes que lograron DAS28-PCR <2,6 que presentaban 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/DMARD, el grupo de KEVZARA 150 mg + MTX/DMARD y el grupo de placebo respectivamente.

Tabla 4: Respuesta clínica en los estudios controlados con placebo 1 y 2 en adultos con AR activa moderada a grave*

| | Porcentaje de pacientes | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Estudio 1 | | | Estudio 2 | | |
| | Placebo + MTX N = 398 | KEVZARA 150 mg + MTX N = 400 | KEVZARA 200 mg + MTX N = 399 | Placebo + DMARD† N = 181 | KEVZARA 150 mg + DMARD† N = 181 | KEVZARA 200 mg + DMARD† 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 %) | NC¶ | NC¶ | NC¶ |
| 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 %) | NC¶ | NC¶ | NC¶ |

| | | | | | | |
|---|--------|----------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|----------------------------|
| 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 %) | NC¶ | NC¶ | NC¶ |
| Respuesta clínica importante# | | | | | | |
| Pacientes con respuesta | 3,0 % | 12,8 % | 14,8 % | NC¶ | NC¶ | NC¶ |
| Diferencia con placebo, (IC del 95 %)‡ | | 9,7 % (6,1 %; 13,4 %) | 11,8 % (7,9 %; 15,6 %) | | | |
| DAS28-PCR <2,6^p | | | | | | |
| Semana 12 | | | | | | |
| Porcentaje 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 | | | | | | |
| Porcentaje 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 pacientes sin respuesta 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 DMARD del Estudio 2 incluyeron MTX, sulfasalazina, leflunomida o hidroxicloroquina

‡ Estimación ponderada de la diferencia de tasa; IC = intervalo de confianza

§ Criterio de valoración principal

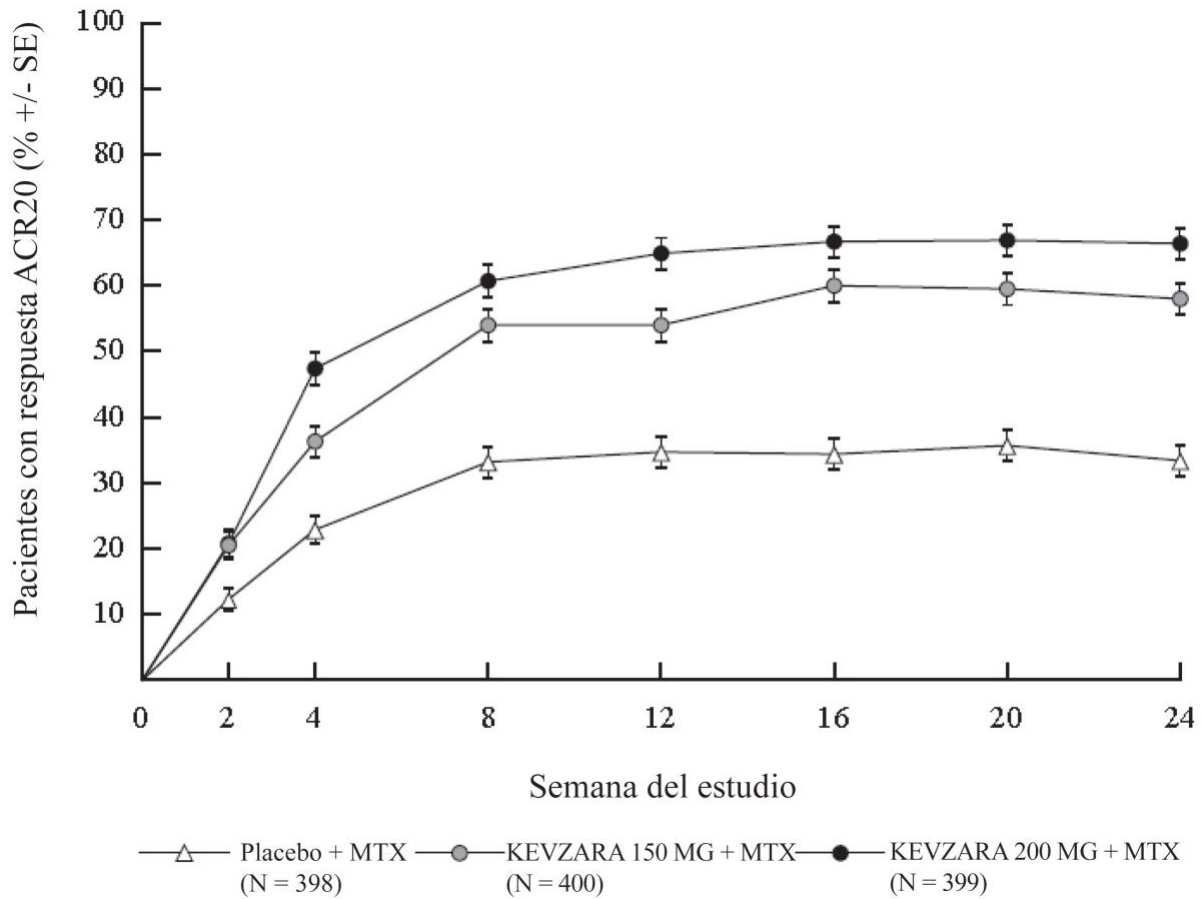
¶ NC = no corresponde, ya que el Estudio 2 fue un estudio de 24 semanas

Respuesta clínica importante = ACR70 durante al menos 24 semanas consecutivas durante el período de 52 semanas

^p Los pacientes con DAS28-PCR <2,6 pueden tener articulaciones activas

El porcentaje 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: Porcentaje de respuesta ACR20 por visita para el Estudio 1 (adultos con AR activa moderada a grave)



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 de la puntuación ACR en la semana 12 (antes del rescate) en adultos con AR activa moderada a grave

| 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 + DMARD (N = 181) | KEVZARA 150 mg + DMARD (N = 181) | KEVZARA 200 mg + DMARD (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 |

| | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Articulaciones inflamadas (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 radiográficamente y se expresó como la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS) y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación 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 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 mTSS durante 52 semanas (ver la Tabla 6). Se informó una menor progresión 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 a 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 la puntuación 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 moderada a grave*

| | Estudio 1 | | |
|--|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Placebo + MTX (N = 398) | KEVZARA 150 mg + MTX (N = 400) | KEVZARA 200 mg + MTX (N = 399) |
| Puntuación 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) |
| Puntuación 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) |
| Puntuación 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 se evaluaron 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/DMARD y KEVZARA 150 mg cada dos semanas + MTX/DMARD demostraron una mayor mejora con respecto al inicio en la función física en comparación con placebo + MTX/DMARD 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 grave

| | 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 + DMARD (N = 181) | KEVZARA 150 mg + DMARD (N = 181) | KEVZARA 200 mg + DMARD (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 + DMARD 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/DMARD mostraron una mejoría mayor con respecto al inicio en comparación con placebo + MTX/DMARD en el resumen del componente físico (PCS) en la semana 24, pero no hubo indicios de una diferencia entre los grupos de tratamiento en el resumen del componente mental (MCS) en la semana 24. Los pacientes que recibieron KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD informaron una mayor mejora 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*.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

| Concentración | Tamaño del envase | Número NDC |
|----------------|-----------------------|--------------|
| 150 mg/1,14 ml | 2 jeringas por envase | 0024-5908-01 |
| 200 mg/1,14 ml | 2 jeringas por envase | 0024-5910-01 |

| Concentración | Tamaño del envase | Número NDC |
|----------------|---------------------------------|--------------|
| 150 mg/1,14 ml | 2 plumas precargadas por envase | 0024-5920-01 |
| 200 mg/1,14 ml | 2 plumas precargadas por envase | 0024-5922-01 |

Almacenamiento y estabilidad

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

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

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar a los pacientes que lean la ficha técnica 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 que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si aparecen síntomas indicativos de infección, para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado [*ver Advertencias y precauciones (5.1)*].

Perforación gastrointestinal

Informar a los pacientes que algunos pacientes, especialmente aquellos que toman AINES o esteroides, han sufrido desgarros (perforaciones) del estómago o los intestinos. Informar a los pacientes que se han informado casos de perforaciones gastrointestinales en estudios clínicos de pacientes tratados con KEVZARA, principalmente como complicaciones de la diverticulitis. Indicar a los pacientes que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si aparecen síntomas de dolor abdominal intenso y persistente, para garantizar una rápida evaluación y un tratamiento adecuado.

Hipersensibilidad y reacción alérgica seria

Evaluar la idoneidad del paciente para su uso en casa para la inyección por vía subcutánea. Informar a los pacientes que algunos pacientes que han sido tratados con KEVZARA han desarrollado reacciones alérgicas serias. Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacciones alérgicas serias.

Registro de embarazos

Existe un registro de exposición en el embarazo que monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a KEVZARA durante el embarazo. Fomentar la participación en el registro [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Instrucciones sobre la técnica de inyección

Indicar a los pacientes y a los cuidadores que lean las instrucciones de uso antes de que el paciente empiece a usar KEVZARA, ya que cada vez que el paciente reciba un resurtido, puede haber información nueva que necesite saber.

Proporcionar orientación a los pacientes y a los cuidadores sobre 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 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. Se debe utilizar un recipiente para objetos cortopunzantes para desechar las jeringas precargadas o plumas precargadas utilizadas y se deben mantener fuera del alcance de los niños. Indicar a los pacientes o a los cuidadores la técnica, así como el desecho adecuado de la jeringa precargada o la pluma precargada, además de advertir que no se deben reutilizar estos elementos.

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Fabricado por:

Sanofi-aventis U.S. LLC

Bridgewater, NJ 08807

UNA COMPAÑÍA DE SANOFI

Licencia estadounidense n.º 1752

Comercializado por:

Sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) y

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology

©2018 Regeneron Pharmaceuticals, Inc./Sanofi-aventis U.S. LLC

Fecha de emisión: abril de 2018

GUÍA DEL MEDICAMENTO

KEVZARA® (KEV-za-ra)

(sarilumab)

inyección, para uso subcutáneo

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

KEVZARA puede causar efectos secundarios serios, como:

1. Infecciones serias. KEVZARA es un medicamento de venta con receta que afecta al sistema inmunitario. KEVZARA puede reducir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Algunas personas tienen infecciones serias mientras utilizan KEVZARA, incluida la tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que pueden extenderse por todo el cuerpo. Algunas personas han muerto por estas infecciones. Su proveedor de atención médica le debe realizar pruebas de TB antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA.

- Su proveedor de atención médica debe vigilar atentamente los signos y síntomas de la TB durante el tratamiento con KEVZARA.

No debe empezar a usar KEVZARA si tiene cualquier tipo de infección, a menos que su proveedor de atención médica le indique que está bien.

Antes de iniciar el tratamiento con KEVZARA, informe a su proveedor de atención médica en los siguientes casos:

- Cree que tiene una infección o tiene síntomas de infección, con o sin fiebre:
 - sudoración o escalofríos
 - pérdida de peso
 - dolores musculares
 - piel tibia, enrojecida o dolorosa, llagas en el cuerpo
 - tos
 - diarrea o dolor de estómago
 - falta de aire
 - ardor al orinar u orinar con más frecuencia de lo normal
 - sangre en la flema
 - sensación de estar muy cansado
- Recibe tratamiento por una infección.
- Contrae muchas infecciones o tiene infecciones que reaparecen.
- 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 Ohio y del río Mississippi y el suroeste) donde existe una mayor probabilidad de contraer ciertas infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis). Estas infecciones pueden producirse con más frecuencia o volverse más graves si utiliza KEVZARA. Pregunte a su proveedor de atención médica 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 inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma de infección.

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

Su proveedor de atención médica le hará 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:

- **Recuento bajo de neutrófilos.** 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 grave.
- **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 la función hepática es frecuente con KEVZARA y puede ser grave.

Es posible que su proveedor de atención médica no prescriba KEVZARA si sus recuentos de neutrófilos o plaquetas son demasiado bajos o sus pruebas de función hepática son demasiado altas. Su proveedor de atención médica 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.

Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre entre 4 y 8 semanas después de iniciar KEVZARA y, a continuación, cada 6 meses durante el tratamiento para comprobar en los siguientes casos:

- **Aumento de los niveles de colesterol en sangre.**

3. Desgarros (perforación) del estómago o de los intestinos. Informe a su proveedor de atención médica 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 desgarros en el estómago o el intestino. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas que también toman antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoesteroides o metotrexato. Llame inmediatamente a su proveedor de atención médica si tiene fiebre y dolor de estómago (abdominal) que no desaparece.

4. Cáncer. KEVZARA puede aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer cambiando la forma en que funciona su sistema inmunitario. Informe a su proveedor de atención médica 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.

¿Qué es KEVZARA?

KEVZARA es un medicamento de venta con receta inyectable llamado bloqueador del receptor de interleucina-6 (IL-6). KEVZARA se utiliza para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa moderada o grave después de que se haya utilizado al menos otro medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) y que no haya funcionado bien o no se haya tolerado.

Se desconoce si KEVZARA es seguro y eficaz en niños.

¿Quién no debe usar KEVZARA?

No use KEVZARA si es alérgico a sarilumab o a cualquiera de los componentes de KEVZARA. Consulte el final de esta guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de KEVZARA.

Antes de usar KEVZARA, hable con su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluidos los siguientes casos:

- Tiene una infección. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería 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 toman KEVZARA no deben recibir vacunas vivas.
- Tiene previsto someterse a una cirugía o a un procedimiento médico.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si KEVZARA dañará al feto.

Registro de embarazos: Sanofi tiene un registro para mujeres embarazadas que utilizan KEVZARA. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la salud de la madre embarazada y de su bebé. Si está embarazada o queda embarazada mientras utiliza KEVZARA, hable con su proveedor de atención médica sobre cómo puede incorporarse a este registro de embarazos o llame al 1-877-311-8972 para inscribirse.

- Está en periodo de lactancia o tiene previsto amamantar. No se sabe si KEVZARA pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si utiliza KEVZARA.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que tome, incluidos medicamentos de venta con y sin receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Informe especialmente a su proveedor de atención médica si utiliza los siguientes:

- Cualquier otro medicamento para tratar su AR. No debe tomar 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 ciertas enzimas hepáticas. Pregunte a su proveedor de atención médica si no está seguro de si su medicamento es uno de ellos.

Sepa qué medicamentos toma. Conserve una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo usar KEVZARA?

- **Consulte las instrucciones detalladas de uso 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 forma de inyección debajo la piel (inyección subcutánea).
- KEVZARA está disponible como una jeringa precargada de un solo uso o una pluma precargada de un solo uso. Su proveedor de atención médica le recetará la dosis y el tipo de KEVZARA mejor para usted.
- Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador puede administrar las inyecciones de KEVZARA en casa, usted o su cuidador deberá recibir formación sobre la manera correcta de preparar e inyectar KEVZARA. No intente inyectarse KEVZARA hasta que su proveedor de atención médica 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 serios, como los siguientes:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre KEVZARA?”
- **Reacciones alérgicas serias.** Pueden producirse reacciones alérgicas serias con KEVZARA. Busque atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos de reacción alérgica seria:
 - falta de aliento o dificultad para respirar
 - sensación de mareo o desmayo
 - hinchazón de los labios, la lengua o la cara
 - dolor de estómago (abdominal) moderado o grave
 - dolor torácico
 - vómitos

Entre los efectos secundarios frecuentes de KEVZARA se encuentran los siguientes:

- enrojecimiento en el lugar de la 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 informar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088.

También puede informar efectos secundarios a sanofi-aventis al 1-800-633-1610.

¿Cómo debo conservar KEVZARA?

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

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de KEVZARA.

En ocasiones, los medicamentos se prescriben para fines distintos a los enumerados en la Guía del medicamento. No use KEVZARA para una afección para la que no se prescribió. No administre KEVZARA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede perjudicarlos.

Puede pedir a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre KEVZARA que se ha redactado para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los componentes de KEVZARA?

Principio activo: sarilumab

Ingredientes inactivos: arginina, histidina, polisorbato 20, sacarosa y agua para inyección, USP.

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Fabricado por: Sanofi-aventis U.S. LLC Bridgewater, NJ 08807, una EMPRESA DE SANOFI, EE. UU., licencia n.º 1752. Comercializado por: sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) y Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591) KEVZARA® es una marca registrada de Sanofi Biotechnology ©2018 Regeneron Pharmaceuticals, Inc./sanofi-aventis U.S. LLC

Para obtener más información, visite www.KEVZARA.com o llame al 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos estadounidense

Revisado: Abril del 2018

CERTIFICATION

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015, ISO 17100:2015, and ISO 18587:2017. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate translations of the source material.

File Name(s): Kevzara-MG-clean-April2018
 Kevzara-USPI-clean-April2018

Source Language(s): English

Target Language(s): Spanish (United States)

English MAT Code: PI-00039

Spanish MAT Code: MAT-US-2023986

Authorized Signature: *Veronica Alvarez*

Name: *Verónica Álvarez*

Title: *Senior Team Lead*

Date: *05 January 2021*

Reason for signature: I approve the accuracy of this document content as written

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use KEVZARA® safely and effectively. See full prescribing information for KEVZARA.

KEVZARA (sarilumab) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2017

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious infections leading to hospitalization or death including bacterial, viral, invasive fungal, and other opportunistic infections have occurred in patients receiving KEVZARA. (5.1)
- If a serious infection develops, interrupt KEVZARA until the infection is controlled. (5.1)
- Cases of tuberculosis (TB) have been reported. Prior to starting KEVZARA, test for latent TB; if positive, start treatment for TB. (5.1)
- Closely monitor patients for signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE
KEVZARA® is an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist indicated for treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- KEVZARA may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or other conventional DMARDs. (2.1)
- The recommended dosage of KEVZARA is 200 mg once every two weeks, administered as a subcutaneous injection. (2.1)

General Considerations for Administration

- KEVZARA initiation is not recommended in patients with ANC less than 2000/mm³, platelets less than 150,000/mm³ or liver transaminases above 1.5 times ULN. (2.2)

Dosage Modifications

- Modify dosage to manage neutropenia, thrombocytopenia, and/or elevated liver transaminases. (2.1, 2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL solution in a single-dose pre-filled syringe (3)
Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL solution in a single-dose pre-filled pen (3)

CONTRAINDICATIONS
KEVZARA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to sarilumab or any of the inactive ingredients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Serious Infections: Avoid KEVZARA use during an active infection. (5.1)
- Neutropenia, Thrombocytopenia, Elevated Liver Enzymes, Lipid Abnormalities: Monitor laboratory parameters. (5.2)
- Gastrointestinal (GI) Perforation: Risk may be increased with concurrent diverticulitis or concomitant use of NSAIDs or corticosteroids. Promptly evaluate acute abdominal signs or symptoms. (5.3)
- Hypersensitivity reactions. (5.5)
- Live vaccines: Avoid use with KEVZARA due to the risk of infection. Follow vaccination guidelines. (5.7, 7.3)

ADVERSE REACTIONS
Most common adverse reactions (incidence at least 3%) are neutropenia, increased ALT, injection site erythema, upper respiratory infections and urinary tract infections. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

2.2 General Considerations for Administration

2.3 Important Administration Instructions

2.4 Dosage Modifications for Laboratory Abnormalities or Serious Infection

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

5.2 Laboratory Abnormalities

5.3 Gastrointestinal Perforation

5.4 Immunosuppression

5.5 Hypersensitivity Reactions

5.6 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment

5.7 Live Vaccines

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Immunogenicity

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis

7.2 Interactions with CYP450 Substrates

7.3 Live Vaccines

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Hepatic Impairment

8.7 Renal Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with KEVZARA are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death [see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]. Opportunistic infections have also been reported in patients receiving KEVZARA. Most patients who developed infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

Avoid use of KEVZARA in patients with an active infection.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before KEVZARA use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to KEVZARA use.**
- **Invasive fungal infections, such as candidiasis, and pneumocystis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.**
- **Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens.**

Closely monitor patients for signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA. If a serious infection develops, interrupt KEVZARA until the infection is controlled.

Consider the risks and benefits of treatment with KEVZARA prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

1 INDICATIONS AND USAGE

KEVZARA® is indicated for treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

KEVZARA may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) or other conventional DMARDs.

The recommended dosage of KEVZARA is 200 mg once every two weeks given as a subcutaneous injection.

Reduce dose to 150 mg once every two weeks for management of neutropenia, thrombocytopenia and elevated liver enzymes [see *Dosage and Administration (2.4)*, *Warnings and Precautions (5.2)* and *Adverse Reactions (6.1)*].

2.2 General Considerations for Administration

- KEVZARA initiation is not recommended in patients with an absolute neutrophil count (ANC) less than 2000 per mm³, platelet count less than 150,000 per mm³, or who have ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN) [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Prior to initiating KEVZARA, test patients for latent tuberculosis (TB). If positive, consider treating for TB prior to KEVZARA use [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Avoid using KEVZARA with biological DMARDs because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection. The concurrent use of KEVZARA with biological DMARDs such as TNF antagonists, IL-1R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies and selective co-stimulation modulators has not been studied.
- Avoid KEVZARA use in patients with active infections [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

2.3 Important Administration Instructions

- KEVZARA is intended for use under the guidance of a healthcare professional. A patient may self-inject KEVZARA or the patient's caregiver may administer KEVZARA. Provide proper training to patients and/or caregivers on the preparation and administration of KEVZARA prior to use according to the Instructions for Use (IFU).
- Allow the pre-filled syringe to sit at room temperature for 30 minutes prior to subcutaneous injection. Do not warm KEVZARA in any other way
- If using a pre-filled pen, allow the pre-filled pen to sit at room temperature for 60 minutes prior to subcutaneous injection. Do not warm KEVZARA in any other way.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. KEVZARA solution should be clear and colorless to pale yellow. Do not use if the solution is cloudy, discolored or contains particles, or if any part of the pre-filled syringe or pre-filled pen appears to be damaged.
- Instruct patients to inject the full amount in the syringe or pen (1.14 mL), which provides 200 mg or 150 mg of KEVZARA, according to the directions provided in the IFU.
- Rotate injection sites with each injection. Do not inject into skin that is tender, damaged, or has bruises or scars.

2.4 Dosage Modifications for Laboratory Abnormalities or Serious Infection

If a patient develops a serious infection, hold treatment with KEVZARA until the infection is controlled.

Modify dosage in case of neutropenia, thrombocytopenia or liver enzyme elevations (see Table 1). For treatment initiation criteria, see [Dosage and Administration (2.2)].

Table 1: KEVZARA Dosage Modification for Neutropenia, Thrombocytopenia, or Elevated Liver Enzymes

| Low Absolute Neutrophil Count (ANC) <i>[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]</i> | |
|--|---|
| Lab Value (cells/mm³) | Recommendation |
| ANC greater than 1000 | Maintain current dosage of KEVZARA. |
| ANC 500-1000 | Hold treatment with KEVZARA until ANC greater than 1000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate. |
| ANC less than 500 | Discontinue KEVZARA. |

| Low Platelet Count <i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i> | |
|--|--|
| Lab Value (cells/mm³) | Recommendation |
| 50,000-100,000 | Hold treatment with KEVZARA until platelets greater than 100,000. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate. |
| Less than 50,000 | If confirmed by repeat testing, discontinue KEVZARA. |

| Liver Enzyme Abnormalities <i>[see Warnings and Precautions (5.2)]</i> | |
|--|---|
| Lab Value | Recommendation |
| ALT greater than ULN to 3 times ULN or less | Consider dosage modification of concomitant DMARDs as clinically appropriate. |
| ALT greater than 3 times ULN to 5 times ULN or less | Hold treatment with KEVZARA until ALT less than 3 times ULN. KEVZARA can then be resumed at 150 mg every two weeks and increased to 200 mg every two weeks as clinically appropriate. |
| ALT greater than 5 times ULN | Discontinue KEVZARA. |

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL colorless to pale-yellow solution in a single-dose pre-filled syringe.

Injection: 150 mg/1.14 mL or 200 mg/1.14 mL colorless to pale-yellow solution in a single-dose pre-filled pen.

4 CONTRAINDICATIONS

KEVZARA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to sarilumab or any of the inactive ingredients *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including KEVZARA for rheumatoid arthritis (RA). The most frequently observed serious infections with KEVZARA included pneumonia and cellulitis [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Among opportunistic infections, tuberculosis, candidiasis, and pneumocystis were reported with KEVZARA. Some patients presented with disseminated rather than localized disease and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids, which in addition to RA may predispose them to infections. While not reported in KEVZARA clinical studies, other serious infections (e.g., histoplasmosis, cryptococcus, aspergillosis) have been reported in patients receiving other immunosuppressive agents for the treatment of RA.

Avoid use of KEVZARA in patients with an active infection, including localized infections. Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating KEVZARA in patients who have:

- chronic or recurrent infection;
- a history of serious or opportunistic infections;
- underlying conditions, in addition to RA, that may predispose them to infection;
- been exposed to tuberculosis; or
- lived in or traveled to areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during treatment with KEVZARA, as signs and symptoms of acute inflammation may be lessened due to suppression of the acute phase reactants [*see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6.1)*].

Hold treatment with KEVZARA if a patient develops a serious infection or an opportunistic infection.

Perform prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient who develops a new infection during treatment with KEVZARA; initiate appropriate antimicrobial therapy, and closely monitor the patient.

Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis (TB) risk factors and test for latent infection prior to initiating treatment with KEVZARA. Treat patients with latent TB with standard antimycobacterial therapy before initiating KEVZARA. Consider anti-TB therapy prior to initiation of KEVZARA in patients with a past history of latent or active TB in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent TB but having risk factors for TB infection. When considering anti-TB therapy, consultation with a physician with expertise in TB may be appropriate.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of TB including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral Reactivation

Viral reactivation has been reported with immunosuppressive biologic therapies. Cases of herpes zoster were observed in clinical studies with KEVZARA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. The risk of Hepatitis B reactivation with KEVZARA is unknown since patients who were at risk for reactivation were excluded.

5.2 Laboratory Abnormalities

Neutropenia

Treatment with KEVZARA was associated with a higher incidence of decrease in absolute neutrophil count (ANC), including neutropenia [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- Assess neutrophil count prior to initiation of KEVZARA and monitor neutrophil count 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on ANC results see *Dosage and Administration (2.2 and 2.4)*.
- Based on the pharmacodynamics of the changes in ANC [see *Clinical Pharmacology (12.2)*], use results obtained at the end of the dosing interval when considering dose modification.

Thrombocytopenia

Treatment with KEVZARA was associated with a reduction in platelet counts in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- Assess platelet count prior to initiation of KEVZARA and monitor platelets 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on platelet counts see *Dosage and Administration (2.2 and 2.4)*.

Elevated Liver Enzymes

Treatment with KEVZARA was associated with a higher incidence of transaminase elevations. These elevations were transient and did not result in any clinically evident hepatic injury in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Increased frequency and magnitude of these elevations were observed when potentially hepatotoxic drugs (e.g., MTX) were used in combination with KEVZARA.

- Assess ALT/AST levels prior to initiation of KEVZARA and monitor ALT and AST levels 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. When clinically indicated, consider other liver function tests such as bilirubin. For recommendations regarding initiating KEVZARA therapy and dosage modifications based on transaminase elevations see *Dosage and Administration (2.2 and 2.4)*.

Lipid Abnormalities

Treatment with KEVZARA was associated with increases in lipid parameters such as LDL cholesterol, HDL cholesterol and/or triglycerides [see *Adverse Reactions (6.1)*].

- Assess lipid parameters approximately 4 to 8 weeks following initiation of treatment with KEVZARA, then at approximately 6 month intervals.
- Manage patients according to clinical guidelines for the management of hyperlipidemia.

5.3 Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal perforations have been reported in clinical studies, primarily as complications of diverticulitis. GI perforation risk may be increased with concurrent diverticulitis or concomitant use of NSAIDs or corticosteroids. Promptly evaluate patients presenting with new onset abdominal symptoms [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.4 Immunosuppression

Treatment with immunosuppressants may result in an increased risk of malignancies. The impact of treatment with KEVZARA on the development of malignancies is not known but malignancies were reported in clinical studies [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.5 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions have been reported in association with KEVZARA [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation were reported in 0.3% of patients in controlled RA trials. Injection site rash, rash, and urticaria were the most frequent hypersensitivity reactions. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction. If anaphylaxis or other hypersensitivity reaction occurs, stop administration of KEVZARA immediately. Do not administer KEVZARA to patients with known hypersensitivity to sarilumab [see *Contraindications (4) and Adverse Reactions (6.1)*].

5.6 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment

Treatment with KEVZARA is not recommended in patients with active hepatic disease or hepatic impairment, as treatment with KEVZARA was associated with transaminase elevations [see *Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.6)*].

5.7 Live Vaccines

Avoid concurrent use of live vaccines during treatment with KEVZARA due to potentially increased risk of infections; clinical safety of live vaccines during KEVZARA treatment has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving KEVZARA. The interval between live vaccinations and initiation of KEVZARA therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents [see *Drug Interactions (7.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Serious infections [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Neutropenia, thrombocytopenia, elevated liver enzymes, lipid abnormalities [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Gastrointestinal perforation [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

All patients in the safety data described below had moderately to severely active rheumatoid arthritis.

The safety of KEVZARA in combination with conventional DMARDs was evaluated based on data from seven studies, of which two were placebo-controlled, consisting of 2887 patients (long-term safety population). Of these, 2170 patients received KEVZARA for at least 24 weeks, 1546 for at least 48 weeks, 1020 for at least 96 weeks, and 624 for at least 144 weeks.

The pre-rescue placebo-controlled population includes patients from the two Phase 3 efficacy studies (Studies 1 and 2) from weeks 0 to 16 for Study 1 and weeks 0 to 12 for Study 2, and was used to assess common adverse reactions and laboratory abnormalities prior to patients being permitted to switch from placebo to KEVZARA. In this population, 582 patients, 579 patients, and 579 patients received KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo once every two weeks, respectively, in combination with conventional DMARDs.

The 52-week placebo-controlled population includes patients from one Phase 2 study of 12 week duration and two Phase 3 efficacy studies (one of 24 week duration and the other of 52 week duration). This placebo-controlled population includes all subjects from the double-blind, placebo-controlled periods from each study and was analyzed under their original randomization assignment. In this population, 661 patients, 660 patients, and 661 patients received KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo once every two weeks, respectively, in combination with conventional DMARDs.

Most safety data are described for the pre-rescue population. For rarer events, the 52-week placebo-controlled population is used.

The most common serious adverse reactions were infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The most frequent adverse reactions (occurring in at least 3% of patients treated with KEVZARA in combination with DMARDs) observed with KEVZARA in the clinical studies were neutropenia, increased ALT, injection site erythema, upper respiratory infections, and urinary tract infections.

In the pre-rescue placebo-controlled population, premature discontinuation due to adverse reactions occurred in 8%, 6% and 3% of patients treated with KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, and placebo, respectively.

The most common adverse reaction (greater than 1%) that resulted in discontinuation of therapy with KEVZARA was neutropenia.

The use of KEVZARA as monotherapy was assessed in 132 patients, of which 67 received KEVZARA 200 mg and 65 patients received KEVZARA 150 mg without concomitant DMARDs. The safety profile was generally consistent with that in the population receiving concomitant DMARDs.

Overall Infections

In the pre-rescue placebo-controlled population, the rate of infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 110 and 105 events per 100 patient-years, respectively, compared to 81 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group. The most commonly reported infections (2% to 4% of patients) were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, and nasopharyngitis.

In the 52-week placebo-controlled population, 0.8% of patients (5 patients) treated with KEVZARA 200 mg + DMARD, 0.6% (4 patients) treated with KEVZARA 150 mg + DMARD and 0.5% (3 patients) treated with placebo + DMARD had an event of herpes zoster [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The overall rate of infections with KEVZARA + DMARD in the long-term safety population was consistent with rates in the controlled periods of the studies.

Serious Infections

In the pre-rescue population, the rate of serious infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 3.8 and 4.4 events per 100 patient-years, respectively, compared to 2.5 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group. In the 52-week placebo-controlled population, the rate of serious infections in the 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD group was 4.3 and 3.0 events per 100 patient-years, respectively, compared to 3.1 events per 100 patient-years in the placebo + DMARD group.

In the long-term safety population, the overall rate of serious infections was consistent with rates in the controlled periods of the studies. The most frequently observed serious infections included pneumonia and cellulitis. Cases of opportunistic infection have been reported [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforation

In the 52-week placebo-controlled population, one patient on KEVZARA therapy experienced a gastrointestinal (GI) perforation (0.11 events per 100 patient-years).

In the long-term safety population, the overall rate of GI perforation was consistent with rates in the controlled periods of the studies. Reports of GI perforation were primarily reported as complications of diverticulitis including lower GI perforation and abscess. Most patients who developed GI perforations were taking concomitant nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs) or corticosteroids. The contribution of these concomitant medications relative to KEVZARA in the development of GI perforations is not known [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Hypersensitivity Reactions

In the pre-rescue placebo-controlled population, the proportion of patients who discontinued treatment due to hypersensitivity reactions was higher among those treated with KEVZARA (0.3% in 200 mg, 0.2% in 150 mg) than placebo (0%). The rate of discontinuations due to hypersensitivity in the long-term safety population was consistent with the placebo-controlled period.

Injection Site Reactions

In the pre-rescue placebo-controlled population, injection site reactions were reported in 7% of patients receiving KEVZARA 200 mg, 6% receiving KEVZARA 150 mg, and 1% receiving placebo. These injection site reactions (including erythema and pruritus) were mild in severity for the majority of patients and necessitated drug discontinuation in 2 (0.2%) patients receiving KEVZARA.

Laboratory Abnormalities

Decreased neutrophil count

In the pre-rescue placebo-controlled population, decreases in neutrophil counts less than 1000 per mm^3 occurred in 6% and 4% of patients in the 200 mg KEVZARA + DMARD and 150 mg KEVZARA + DMARD group, respectively, compared to no patients in the placebo + DMARD groups. Decreases in neutrophil counts less than 500 per mm^3 occurred in 0.7% of patients in both the 200 mg KEVZARA + DMARD and 150 mg KEVZARA + DMARD groups. Decrease in ANC was not associated with the occurrence of infections, including serious infections.

In the long-term safety population, the observations on neutrophil counts were consistent with what was seen in the placebo-controlled clinical studies [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Decreased platelet count

In the pre-rescue placebo-controlled population, decreases in platelet counts less than 100,000 per mm^3 occurred in 1% and 0.7% of patients on 200 mg and 150 mg KEVZARA + DMARD, respectively, compared to no patients on placebo + DMARD, without associated bleeding events.

In the long-term safety population, the observations on platelet counts were consistent with what was seen in the placebo-controlled clinical studies [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Elevated liver enzymes

Liver enzyme elevations in the pre-rescue placebo-controlled population (KEVZARA + DMARD or placebo + DMARD) are summarized in Table 2. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as interruption of KEVZARA or reduction in dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes [see *Dosage and Administration (2.4)*]. These elevations were not associated with clinically relevant increases in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic impairment [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

Table 2: Incidence of Liver Enzyme Elevations in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis*

| | Placebo + DMARD N=579 | KEVZARA 150 mg + DMARD N=579 | KEVZARA 200 mg + DMARD N=582 |
|---|----------------------------------|---|---|
| AST | | | |
| Greater than ULN to 3 times ULN or less | 15% | 27% | 30% |
| Greater than 3 times ULN to 5 times ULN | 0% | 1% | 1% |
| Greater than 5 times ULN | 0% | 0.7% | 0.2% |
| ALT | | | |
| Greater than ULN to 3 times ULN or less | 25% | 38% | 43% |
| Greater than 3 times ULN to 5 times ULN | 1% | 4% | 3% |
| Greater than 5 times ULN | 0% | 1% | 0.7% |

* Phase 3 placebo-controlled safety population through the pre-rescue period

ULN = Upper Limit of Normal

Lipid Abnormalities

Lipid parameters (LDL, HDL, and triglycerides) were first assessed at 4 weeks following initiation of KEVZARA + DMARDs in the placebo-controlled population. Increases were observed at this time point with no additional increases observed thereafter. Changes in lipid parameters from baseline to Week 4 are summarized below:

- Mean LDL increased by 12 mg/dL in the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD group and 16 mg/dL in the KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD group.

- Mean triglycerides increased by 20 mg/dL in the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD group and 27 mg/dL in the KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD group.
- Mean HDL increased by 3 mg/dL in both the KEVZARA 150 mg every two weeks + DMARD and KEVZARA 200 mg every two weeks + DMARD groups.

In the long-term safety population, the observations in lipid parameters were consistent with what was observed in the placebo-controlled clinical studies.

Malignancies

In the 52-week placebo-controlled population, 9 malignancies (exposure-adjusted event rate of 1.0 event per 100 patient-years) were diagnosed in patients receiving KEVZARA+ DMARD compared to 4 malignancies in patients in the control group (exposure-adjusted event rate of 1.0 event per 100 patient-years).

In the long-term safety population, the rate of malignancies was consistent with the rate observed in the placebo-controlled period [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

Other Adverse Reactions

Adverse reactions occurring in 2% or more of patients on KEVZARA + DMARD and greater than those observed in patients on placebo + DMARD are summarized in Table 3.

Table 3: Common Adverse Reactions* in Adults with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis†

| Preferred Term | Placebo + DMARD (N=579) | KEVZARA 150 mg + DMARD (N=579) | KEVZARA 200 mg + DMARD (N=582) |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Neutropenia | 0.2% | 7% | 10% |
| Alanine aminotransferase increased | 2% | 5% | 5% |
| Injection site erythema | 0.9% | 5% | 4% |
| Injection site pruritus | 0.2% | 2% | 2% |
| Upper respiratory tract infection | 2% | 4% | 3% |
| Urinary tract infection | 2% | 3% | 3% |
| Hypertriglyceridemia | 0.5% | 3% | 1% |
| Leukopenia | 0% | 0.9% | 2% |

* Adverse reactions occurring in 2% or more in the 150 mg KEVZARA + DMARD or 200 mg KEVZARA + DMARD groups and greater than observed in Placebo + DMARD

† Pre-rescue, placebo-controlled population

Medically relevant adverse reactions occurring at an incidence less than 2% in patients with rheumatoid arthritis treated with KEVZARA in controlled studies was oral herpes.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be

influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to sarilumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In the pre-rescue population, 4.0% of patients treated with KEVZARA 200 mg + DMARD, 5.7% of patients treated with KEVZARA 150 mg + DMARD and 1.9% of patients treated with placebo + DMARD, exhibited an anti-drug antibody (ADA) response. Neutralizing antibodies (NAb) were detected in 1.0% of patients on KEVZARA 200 mg + DMARD, 1.6% of patients on KEVZARA 150 mg + DMARD, and 0.2% of patients on placebo + DMARD.

In patients treated with KEVZARA monotherapy, 9.2% of patients exhibited an ADA response with 6.9% of patients also exhibiting NAb. Prior to administration of KEVZARA, 2.3% of patients exhibited an ADA response.

No correlation was observed between ADA development and either loss of efficacy or adverse reactions.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Use with Other Drugs for Treatment of Rheumatoid Arthritis

Population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate (MTX) on sarilumab clearance. KEVZARA has not been investigated in combination with JAK inhibitors or biological DMARDs such as TNF antagonists [*see Dosage and Administration (2.2)*].

7.2 Interactions with CYP450 Substrates

Various *in vitro* and limited *in vivo* human studies have shown that cytokines and cytokine modulators can influence the expression and activity of specific cytochrome P450 (CYP) enzymes and therefore have the potential to alter the pharmacokinetics of concomitantly administered drugs that are substrates of these enzymes. Elevated interleukin-6 (IL-6) concentration may down-regulate CYP activity such as in patients with RA and hence increase drug levels compared to subjects without RA. Blockade of IL-6 signaling by IL-6R α antagonists such as KEVZARA might reverse the inhibitory effect of IL-6 and restore CYP activity, leading to altered drug concentrations.

The modulation of IL-6 effect on CYP enzymes by KEVZARA may be clinically relevant for CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation or discontinuation of KEVZARA, in patients being treated with CYP substrate medicinal products, perform therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., theophylline) and adjust the individual dose of the medicinal product as needed.

Exercise caution when coadministering KEVZARA with CYP3A4 substrate drugs where decrease in effectiveness is undesirable, e.g., oral contraceptives, lovastatin, atorvastatin, etc. The effect of KEVZARA on CYP450 enzyme activity may persist for several weeks after stopping therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Live Vaccines

Avoid concurrent use of live vaccines during treatment with KEVZARA [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to KEVZARA during pregnancy. Physicians are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.

Risk Summary

The limited human data with KEVZARA in pregnant women are not sufficient to inform drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. Monoclonal antibodies, such as sarilumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the in utero exposed infant [see *Clinical Considerations*]. From animal data, and consistent with the mechanism of action, levels of IgG, in response to antigen challenge, may be reduced in the fetus/infant of treated mothers [see *Clinical Considerations and Data*]. In an animal reproduction study, consisting of a combined embryo-fetal and pre- and postnatal development study with monkeys that received intravenous administration of sarilumab, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with exposures up to approximately 84 times the maximum recommended human dose (MRHD) [see *Data*]. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. KEVZARA should be used in pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to KEVZARA in utero [see *Warnings and Precautions (5.7)*]. From the animal data, and consistent with the mechanism of action, levels of IgG, in response to antigen challenge, may be reduced in the fetus/infant of treated mothers [see *Data*].

Data

Animal Data

In a combined embryo-fetal and pre- and postnatal development study, pregnant cynomolgus monkeys received sarilumab at intravenous doses of 0, 5, 15, or 50 mg/kg/week from

confirmation of pregnancy at gestation day (GD) 20, throughout the period of organogenesis (up to approximately GD 50), and continuing to natural birth of infants at around GD 165. Maintenance of pregnancy was not affected at any doses. Sarilumab was not embryotoxic or teratogenic with exposures up to approximately 84 times the MRHD (based on AUC with maternal intravenous doses up to 50 mg/kg/week). Sarilumab had no effect on neonatal growth and development evaluated up to one month after birth. Sarilumab was detected in the serum of neonates up to one month after birth, suggesting that the antibody had crossed the placenta.

Following antigen challenge, decreased IgG titers attributed to the immunosuppressive action of sarilumab were evident in studies with older monkeys, with exposures up to approximately 80 times the MRHD (based on AUC with intravenous doses up to 50 mg/kg/week) and juvenile mice treated with an analogous antibody, which binds to murine IL-6R α to inhibit IL-6 mediated signaling, at subcutaneous doses up to 200 mg/kg/week. These findings suggest the potential for decreased IgG titers, following antigen challenge, in infants of mothers treated with KEVZARA.

Parturition is associated with significant increases of IL-6 in the cervix and myometrium. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition. For mice deficient in IL-6 (Il6^{-/-} null mice), parturition was delayed relative to wild-type (Il6^{+/+}) mice. Administration of recombinant IL-6 to Il6^{-/-} null mice restored the normal timing of delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of sarilumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal IgG is present in human milk. If sarilumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to sarilumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of KEVZARA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEVZARA and the potential adverse effects on the breastfed child from KEVZARA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy of KEVZARA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in clinical studies of KEVZARA [see *Clinical Studies (14)*], 15% were 65 years of age and over, while 1.6% were 75 years and over. In clinical studies, no overall differences in safety and efficacy were observed between older and younger patients. The frequency of serious infection among KEVZARA and placebo-treated patients 65 years of age and older was higher than those under the age of 65. As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

8.6 Hepatic Impairment

The safety and efficacy of KEVZARA have not been studied in patients with hepatic impairment, including patients with positive HBV or HCV serology [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate renal impairment. KEVZARA has not been studied in patients with severe renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

11 DESCRIPTION

Sarilumab is a human recombinant monoclonal antibody of the IgG1 subclass that binds to the IL-6 receptor and has an approximate molecular weight of 150 kDa. Sarilumab is produced by recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cell suspension culture.

KEVZARA (sarilumab) injection for subcutaneous administration is supplied as a sterile, colorless to pale yellow, preservative-free solution of approximately pH 6.0. KEVZARA is supplied in a single-dose pre-filled syringe or pre-filled pen. Each syringe or pen delivers 1.14 mL of solution containing 150 mg or 200 mg of sarilumab, arginine (8.94 mg), histidine (3.71 mg), polysorbate 20 (2.28 mg), sucrose (57 mg) and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sarilumab binds to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (sIL-6R and mIL-6R), and has been shown to inhibit IL-6-mediated signaling through these receptors. IL-6 is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine produced by a variety of cell types including T- and B-cells, lymphocytes, monocytes, and fibroblasts. IL-6 has been shown to be involved in diverse physiological processes such as T-cell activation, induction of immunoglobulin secretion, initiation of hepatic acute phase protein synthesis, and stimulation of hematopoietic precursor cell proliferation and differentiation. IL-6 is also produced by synovial and endothelial cells leading to local production of IL-6 in joints affected by inflammatory processes such as rheumatoid arthritis.

12.2 Pharmacodynamics

Following single-dose subcutaneous administration of sarilumab 200-mg and 150-mg in patients with RA, rapid reduction of CRP levels was observed. Levels were reduced to normal within 2 weeks after treatment initiation. Following single-dose sarilumab administration, in patients with RA, absolute neutrophil counts decreased to the nadir between 3 to 4 days and thereafter recovered towards baseline [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. Treatment with sarilumab resulted in decreases in fibrinogen and serum amyloid A, and increases in hemoglobin and serum albumin.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of sarilumab were characterized in 1770 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with sarilumab which included 631 patients treated with 150 mg and 682 patients treated with 200 mg doses by subcutaneous injection every two weeks for up to 52 weeks. The median t_{max} was observed in 2 to 4 days.

At steady state, exposure over the dosing interval measured by area under curve (AUC) increased 2-fold with an increase in dose from 150 to 200 mg every two weeks. Steady state was reached in 14 to 16 weeks with a 2- to 3-fold accumulation compared to single dose exposure.

For the 150 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of sarilumab were 202 ± 120 mg.day/L, 6.35 ± 7.54 mg/L, and 20.0 ± 9.20 mg/L, respectively.

For the 200 mg every two weeks dose regimen, the estimated mean (\pm SD) steady-state AUC, C_{\min} and C_{\max} of sarilumab were 395 ± 207 mg.day/L, 16.5 ± 14.1 mg/L, and 35.6 ± 15.2 mg/L, respectively.

Distribution

In patients with RA, the apparent volume of distribution at steady state was 7.3 L.

Elimination

Sarilumab is eliminated by parallel linear and non-linear pathways. At higher concentrations, the elimination is predominantly through the linear, non-saturable proteolytic pathway, while at lower concentrations, non-linear saturable target-mediated elimination predominates. The half-life of sarilumab is concentration-dependent. At 200 mg every 2 weeks, the concentration-dependent half-life is up to 10 days in patients with RA at steady state. At 150 mg every 2 weeks, the concentration-dependent half-life is up to 8 days in patients with RA at steady state. After the last steady state dose of 150 mg and 200 mg sarilumab, the median times to non-detectable concentration are 28 and 43 days, respectively.

Population pharmacokinetic analyses in patients with RA revealed that there was a trend toward higher apparent clearance of sarilumab in the presence of anti-sarilumab antibodies.

Metabolism

The metabolic pathway of sarilumab has not been characterized. As a monoclonal antibody sarilumab is expected to be degraded into small peptides and amino acids via catabolic pathways in the same manner as endogenous IgG.

Excretion

Monoclonal antibodies, including sarilumab, are not eliminated via renal or hepatic pathways.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analyses in adult patients with rheumatoid arthritis showed that age, gender and race did not meaningfully influence the pharmacokinetics of sarilumab. Although body weight influenced the pharmacokinetics of sarilumab, no dose adjustments are recommended for any of these demographics.

Hepatic impairment

No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted.

Renal impairment

No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of sarilumab was conducted. Based on population pharmacokinetic analysis of data from 1770 patients with RA, including patients with mild (creatinine clearance (CL_{cr}): 60 to 90 mL/min; N=471 at baseline) or moderate (CL_{cr} : 30 to 60 mL/min; N=74 at baseline) renal impairment, CL_{cr} was correlated with sarilumab exposure. However, the effect of CL_{cr} on exposure is not sufficient to warrant a dose adjustment [see *Use in Specific Populations* (8.7)]. Patients with severe renal impairment were not studied.

Drug-Drug Interactions

CYP450 substrates

Simvastatin is a CYP3A4 and OATP1B1 substrate. In 17 patients with RA, one week following a single 200-mg subcutaneous administration of sarilumab, exposure of simvastatin and simvastatin acid decreased by 45% and 36%, respectively [see *Drug Interactions* (7.2)].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of sarilumab. Literature indicates that the IL-6 pathway can mediate anti-tumor responses by promoting increased immune cell surveillance of the tumor microenvironment. However, available published evidence also supports that IL-6 signaling through the IL-6 receptor may be involved in pathways that lead to tumorigenesis. The malignancy risk in humans from an antibody that disrupts signaling through the IL-6 receptor, such as sarilumab, is presently unknown.

Fertility and reproductive performance were unaffected in male and female mice treated with an analogous antibody, which binds to murine IL-6R α to inhibit IL-6 mediated signaling, at subcutaneous doses of 10, 25, and 100 mg/kg twice per week.

14 CLINICAL STUDIES

Design of Clinical Studies in Adults with Moderately to Severely Active RA

The efficacy and safety of KEVZARA were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter studies (Study 1 and Study 2) in patients older than 18 years with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline.

Study 1 evaluated 1197 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had inadequate clinical response to methotrexate (MTX). Patients received subcutaneous KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo every two weeks with concomitant MTX. After Week 16 in Study 1, patients with an inadequate response could have been rescued with KEVZARA 200 mg every two weeks.

Study 2 evaluated 546 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF- α antagonists. Patients received subcutaneous KEVZARA 200 mg, KEVZARA 150 mg, or placebo every two weeks

with concomitant conventional DMARDs (MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine). After Week 12 in Study 2, patients with an inadequate response could have been rescued with KEVZARA 200 mg every two weeks.

In Studies 1 and 2, the primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24. Other key endpoints evaluated included change from baseline in HAQ-DI at Week 16 in Study 1 and at Week 12 in Study 2, and change from baseline in van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) at Week 52 in Study 1.

Clinical Response

The percentages of KEVZARA every two weeks + MTX/DMARD-treated patients achieving ACR20, ACR50 and ACR70 responses in Studies 1 and 2 are shown Table 4. In both studies, patients treated with either 200 mg or 150 mg of KEVZARA every two weeks + MTX/DMARD had higher ACR20, ACR50, and ACR70 response rates versus placebo + MTX/DMARD-treated patients at Week 24.

In Studies 1 and 2, a greater proportion of patients treated with KEVZARA 200 mg or 150 mg every two weeks plus MTX/DMARD achieved a low level of disease activity as measured by a Disease Activity Score 28-C-Reactive Protein (DAS28-CRP) <2.6 compared with placebo + MTX/DMARD at the end of the studies (Table 4). In Study 1, the proportion of patients achieving DAS28-CRP <2.6 who had at least 3 or more active joints at the end of Week 24 was 33.1%, 37.8% and 20%, in the KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD arm, KEVZARA 150 mg + MTX/DMARD arm, and placebo arm respectively.

Table 4: Clinical Response in Placebo-Controlled Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA*

| | Percentage of Patients | | | | | |
|--|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---|---|
| | Study 1 | | | Study 2 | | |
| | Placebo + MTX N=398 | KEVZARA 150 mg + MTX N=400 | KEVZARA 200 mg + MTX N=399 | Placebo + DMARD(s) † N=181 | KEVZARA 150 mg + DMARD(s) † N=181 | KEVZARA 200 mg + DMARD(s) † N=184 |
| ACR20 | | | | | | |
| Week 12 | 34.7% | 54.0% | 64.9% | 37.6% | 54.1% | 62.5% |
| Difference from placebo, (95% CI) [‡] | | 19.4% (12.6%, 26.1%) | 30.2% (23.6%, 36.8%) | | 16.6% (6.7%, 26.5%) | 25.3% (15.7%, 34.8%) |
| Week 24[§] | 33.4% | 58.0% | 66.4% | 33.7% | 55.8% | 60.9% |
| Difference from placebo, (95% CI) [‡] | | 24.6% (18.0%, 31.3%) | 33.0% (26.5%, 39.5%) | | 22.1% (12.6%, 31.6%) | 27.4% (17.7%, 37.0%) |
| Week 52 | 31.7% | 53.5% | 58.6% | | | |
| Difference from placebo, (95% CI) [‡] | | 21.9% (15.2%, 28.5%) | 27.0% (20.5%, 33.6%) | NA [¶] | NA [¶] | NA [¶] |
| ACR50 | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Week 12 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 12.3% | 26.5% 14.2% (8.9%, 19.6%) | 36.3% 24.1% (18.4%, 29.8%) | 13.3% | 30.4% 17.1% (9.2%, 25.1%) | 33.2% 20.1% (12.0%, 28.3%) |
| Week 24 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 16.6% | 37.0% 20.4% (14.5%, 26.3%) | 45.6% 29.1% (23.0%, 35.1%) | 18.2% | 37.0% 18.8% (10.2%, 27.4%) | 40.8% 22.8% (14.0%, 31.6%) |
| Week 52 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 18.1% | 40.0% 21.9% (15.8%, 28.0%) | 42.9% 24.8% (18.7%, 30.9%) | NA [¶] | NA [¶] | NA [¶] |
| ACR70 | | | | | | |
| Week 12 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 4.0% | 11.0% 7.0% (3.4%, 10.6%) | 17.5% 13.5% (9.4%, 17.7%) | 2.2% | 13.8% 11.6% (6.2%, 17.0%) | 14.7% 12.5% (7.1%, 17.9%) |
| Week 24 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 7.3% | 19.8% 12.5% (7.8%, 17.1%) | 24.8% 17.5% (12.6%, 22.5%) | 7.2% | 19.9% 12.7% (6.1%, 19.3%) | 16.3% 9.2% (2.8%, 15.7%) |
| Week 52 Difference from placebo, (95% CI) [‡] | 9.0% | 24.8% 15.7% (10.6%, 20.8%) | 26.8% 17.8% (12.6%, 23.0%) | NA [¶] | NA [¶] | NA [¶] |
| Major clinical response[#] Responders | 3.0% | 12.8% | 14.8% | NA [¶] | NA [¶] | NA [¶] |
| Difference from placebo, (95% CI) [‡] | | 9.7% (6.1%, 13.4%) | 11.8% (7.9%, 15.6%) | | | |
| DAS28-CRP < 2.6^p | | | | | | |
| Week 12 Percentage of patients | 4.8% | 18.0% | 23.1% | 3.9% | 17.1% | 17.9% |
| Difference from placebo (95% CI) [‡] | | 13.3% (9.0%, 17.5%) | 18.3% (13.7%, 23.0%) | | 13.3% (7.3%, 19.3%) | 14.1% (8.0%, 20.3%) |
| Week 24 Percentage of patients | 10.1% | 27.8% | 34.1% | 7.2% | 24.9% | 28.8% |
| Difference from placebo (95% CI) [‡] | | 17.7% (12.5%, 23.0%) | 24.0% (18.5%, 29.5%) | | 17.7% (10.5%, 24.9%) | 21.7% (14.3%, 29.1%) |

* Patients who were rescued or discontinued were considered non-responders for the analyses included in this table. In Study 1, at week 52, 196, 270, and 270 patients remained on placebo, KEVZARA 150 mg, and KEVZARA 200 mg respectively.

[†] DMARDs in Study 2 included MTX, sulfasalazine, leflunomide, and/or hydroxychloroquine

[‡] Weighted estimate of the rate difference; CI=confidence interval

[§] Primary end point

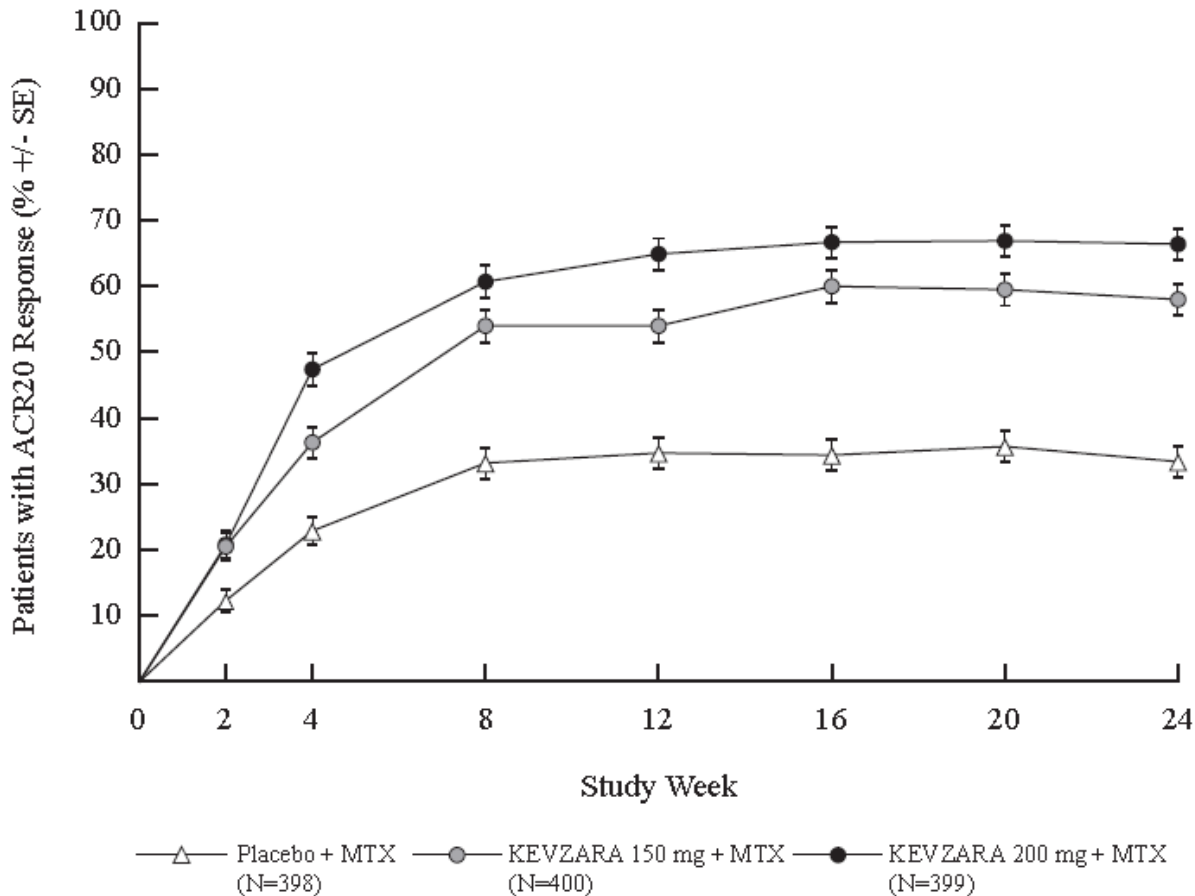
[¶] NA=Not Applicable as Study 2 was a 24-week study

[#] Major clinical response = ACR70 for at least 24 consecutive weeks during the 52-week period.

^p Patients with DAS28-CRP <2.6 may have active joints

The percent ACR20 response by visit in Study 1 is shown in Figure 1. A similar response curve was observed in Study 2.

Figure 1: Percent of ACR20 Response by Visit for Study 1 (Adults with Moderately to Severely Active RA)



The results of the components of the ACR response criteria at Week 12 for Studies 1 and 2 are shown in Table 5.

Table 5: Mean Change from Baseline in Components of ACR Score at Week 12 (Prior to Rescue) in Adults with Moderately to Severely Active RA

| Component means (range/units) | Study 1 | | | Study 2 | | |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| | Placebo + MTX (N=398) | KEVZARA 150 mg + MTX (N=400) | KEVZARA 200 mg + MTX (N=399) | Placebo + DMARD(s) (N=181) | KEVZARA 150 mg + DMARD(s) (N=181) | KEVZARA 200 mg + DMARD(s) (N=184) |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Tender Joints (0-68) | | | | | | |
| Baseline | 26.80 | 27.21 | 26.50 | 29.42 | 27.66 | 29.55 |
| Week 12 | 16.25 | 12.88 | 11.78 | 19.18 | 13.38 | 13.10 |
| Change from baseline | -10.51 | -14.42 | -14.94 | -9.79 | -14.11 | -15.92 |
| Swollen Joints (0-66) | | | | | | |
| Baseline | 16.68 | 16.60 | 16.77 | 20.21 | 19.60 | 19.97 |
| Week 12 | 9.66 | 7.50 | 6.79 | 12.50 | 8.82 | 8.28 |
| Change from baseline | -7.02 | -9.03 | -10.12 | -7.25 | -10.77 | -10.89 |
| Pain VAS* (0-100 mm) | | | | | | |
| Baseline | 63.71 | 65.48 | 66.71 | 71.57 | 71.02 | 74.86 |
| Week 12 | 49.25 | 41.47 | 36.93 | 54.77 | 43.45 | 41.66 |
| Change from baseline | -14.45 | -23.73 | -29.77 | -16.12 | -27.95 | -32.77 |
| Physician global VAS* (0-100 mm) | | | | | | |
| Baseline | 62.86 | 63.43 | 63.59 | 68.39 | 68.10 | 67.76 |
| Week 12 | 39.25 | 31.32 | 28.47 | 43.73 | 33.65 | 30.18 |
| Change from baseline | -23.63 | -31.85 | -34.84 | -24.60 | -34.92 | -36.92 |
| Patient global VAS* (0-100 mm) | | | | | | |
| Baseline | 63.70 | 64.43 | 66.49 | 68.77 | 67.71 | 70.89 |
| Week 12 | 49.37 | 41.52 | 38.05 | 53.67 | 41.99 | 41.74 |
| Change from baseline | -13.92 | -22.88 | -28.39 | -15.05 | -26.05 | -28.83 |
| HAQ-DI (0-3) | | | | | | |
| Baseline | 1.61 | 1.63 | 1.69 | 1.80 | 1.72 | 1.82 |
| Week 12 | 1.34 | 1.15 | 1.13 | 1.49 | 1.23 | 1.33 |
| Change from baseline | -0.27 | -0.47 | -0.57 | -0.29 | -0.50 | -0.49 |
| CRP (mg/L) | | | | | | |
| Baseline | 20.46 | 22.57 | 22.23 | 26.02 | 23.60 | 30.77 |
| Week 12 | 19.61 | 9.24 | 3.30 | 21.72 | 9.21 | 4.58 |
| Change from baseline | -0.58 | -13.59 | -18.31 | -3.39 | -14.24 | -25.91 |

* VAS=visual analog scale

Radiographic Response

In Study 1, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as the van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Radiographs of hands and feet were obtained at baseline, 24 weeks, and 52 weeks and scored independently by at least two well-trained readers who were blinded to treatment group and visit number.

Both doses of KEVZARA + MTX were superior to placebo + MTX in the change from baseline in mTSS over 52 weeks (see Table 6). Less progression of both erosion and joint space narrowing scores over 52 weeks was reported in the KEVZARA + MTX treatment groups compared to the placebo + MTX group.

Treatment with KEVZARA + MTX was associated with significantly less radiographic progression of structural damage as compared with placebo + MTX. At Week 52, 55.6% of patients receiving KEVZARA 200 mg + MTX and 47.8% of patients receiving KEVZARA 150 mg + MTX had no progression of structural damage (as defined by a change in the Total Sharp Score of zero or less) compared with 38.7% of patients receiving placebo.

Table 6: Mean Radiographic Change from Baseline at Week 52 in Study 1 in Adults with Moderately to Severely Active RA*

| | Study 1 | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Placebo + MTX (N=398) | KEVZARA 150 mg + MTX (N=400) | KEVZARA 200 mg + MTX (N=399) |
| Modified Total Sharp Score (mTSS) | | | |
| Mean change | 2.78 | 0.90 | 0.25 |
| LS [†] mean difference (95% CI [‡]) | | -1.88 (-2.74, -1.01) | -2.52 (-3.38, -1.66) |
| Erosion score | | | |
| Mean change | 1.46 | 0.42 | 0.05 |
| LS [†] mean difference (95% CI [‡]) | | -1.03 (-1.53, -0.53) | -1.40 (-1.90, -0.90) |
| Joint space narrowing score | | | |
| Mean change | 1.32 | 0.47 | 0.20 |
| LS [†] mean difference (95% CI [‡]) | | -0.85 (-1.34, -0.35) | -1.12 (-1.61, -0.63) |

*Week 52 analysis employs linear extrapolation method to impute missing or post-rescue data

[†]LS=least squares

[‡]CI=confidence interval

Physical Function Response

In Studies 1 and 2, physical function and disability were assessed by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Patients receiving KEVZARA 200 mg every two weeks + MTX/DMARD and KEVZARA 150 mg every two weeks + MTX/DMARD demonstrated greater improvement from baseline in physical function compared to placebo + MTX/DMARD at Week 16 and Week 12 in Studies 1 and 2, respectively (Table 7).

Table 7: Physical function in Studies 1 and 2 in Adults with Moderately to Severely Active RA

| | Study 1 | | | Study 2 | | |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Week 16 | | | Week 12 | | |
| | Placebo + MTX (N=398) | KEVZARA 150 mg + MTX (N=400) | KEVZARA 200 mg + MTX (N=399) | Placebo + DMARD(s) (N=181) | KEVZARA 150 mg + DMARD(s) (N=181) | KEVZARA 200 mg + DMARD(s) (N=184) |
| HAQ-DI | | | | | | |
| Change from baseline | -0.30 | -0.54 | -0.58 | -0.29 | -0.50 | -0.49 |
| Difference from placebo (95% CI)* | | -0.24 (-0.31, -0.16) | -0.26 (-0.34, -0.18) | | -0.20 (-0.32, -0.09) | -0.21 (-0.33, -0.10) |
| % of patients with clinically meaningful improvement† | 42.5% | 53.8% | 57.4% | 35.9% | 47% | 51.1% |

* Difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + DMARD at Week 16 (Study 1) or Week 12 (Study 2) and 95% confidence interval for that difference.

† Change from baseline greater than 0.3 units

Other Health Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36) in Studies 1 and 2. Patients receiving KEVZARA 200 mg every two weeks + MTX/DMARD demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo + MTX/DMARD in the physical component summary (PCS) at Week 24, but there was no evidence of a difference between the treatment groups in the mental component summary (MCS) at Week 24. Patients receiving KEVZARA 200 mg + MTX/DMARD reported greater improvement relative to placebo in the domains of *Physical Functioning, Role Physical, Bodily Pain, General Health Perception, Vitality, Social Functioning and Mental Health, but not in the Role Emotional domain.*

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

KEVZARA (sarilumab) injection is supplied as a colorless to pale yellow solution in a single-dose pre-filled syringes and single-dose pre-filled pens.

| Strength | Package Size | NDC Number |
|----------------|---------------------|--------------|
| 150 mg/1.14 mL | 2 syringes per pack | 0024-5908-01 |
| 200 mg/1.14 mL | 2 syringes per pack | 0024-5910-01 |

| Strength | Package Size | NDC Number |
|----------------|----------------------------|--------------|
| 150 mg/1.14 mL | 2 pre-filled pens per pack | 0024-5920-01 |
| 200 mg/1.14 mL | 2 pre-filled pens per pack | 0024-5922-01 |

Storage and Stability

Refrigerate at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

If needed, patients/caregivers may store KEVZARA at room temperature up to 77°F (25°C) up to 14 days in the outer carton. Do not store above 77°F (25°C). After removal from the refrigerator, use KEVZARA within 14 days or discard.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patients to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Infections

Inform patients that KEVZARA may lower their resistance to infections. Instruct patients to contact their physician immediately when symptoms suggesting infection appear, to ensure rapid evaluation and appropriate treatment [*see Warning and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforation

Inform patients that some patients, particularly those also taking NSAIDs, and/or steroids, have had tears (perforations) of the stomach or intestines. Inform patients that gastrointestinal perforations have been reported in KEVZARA-treated patients in clinical studies, primarily as a complication of diverticulitis. Instruct patients to contact their physician immediately when symptoms of severe, persistent abdominal pain appear to ensure rapid evaluation and appropriate treatment.

Hypersensitivity and Serious Allergic Reaction

Assess patient suitability for home use for SC injection. Inform patients that some patients who have been treated with KEVZARA have developed serious allergic reactions. Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptom of serious allergic reactions.

Pregnancy Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to KEVZARA during pregnancy. Encourage participation in the registry [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Instruction on Injection Technique

Instruct patients and caregivers to read the Instructions for Use before the patient starts using KEVZARA, and each time the patient gets a refill as there may be new information they need to know.

Provide guidance to patients and caregivers on proper subcutaneous injection technique, including aseptic technique, and how to use the pre-filled syringe or pre-filled pen correctly (*see Instructions for Use*).

The pre-filled syringe or pre-filled pen should be left at room temperature for 30 minutes or 60 minutes respectively (see the Instructions for Use) prior to use. The syringe or pen should be used within 14 days after being taken out of the refrigerator. A puncture-resistant container should be used to dispose the used pre-filled syringes or pre-filled pens and should be kept out of the reach

of children. Instruct patients or caregivers in the technique as well as proper pre-filled syringe or pre-filled pen disposal, and caution against reuse of these items.

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Manufactured by:

sanofi-aventis U.S. LLC

Bridgewater, NJ 08807

A SANOFI COMPANY

U.S. License # 1752

Marketed by:

sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) and

Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)

KEVZARA® is a registered trademark of Sanofi Biotechnology

©2018 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

Issue Date: April 2018

MEDICATION GUIDE
KEVZARA® (KEV-za-ra)
(sarilumab)

injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about KEVZARA?

KEVZARA can cause serious side effects including:

- 1. Serious Infections.** KEVZARA is a prescription medicine that affects your immune system. KEVZARA can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have serious infections while using KEVZARA, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections.

Your healthcare provider should test you for TB before starting KEVZARA.

- Your healthcare provider should monitor you closely for signs and symptoms of TB during treatment with KEVZARA.

You should not start using KEVZARA if you have any kind of infection unless your healthcare provider says it is okay. Before starting KEVZARA, tell your healthcare provider if you:

- think you have an infection or have symptoms of an infection, with or without a fever:
 - sweats or chills
 - muscle aches
 - cough
 - shortness of breath
 - blood in your phlegm
 - weight loss
 - warm, red or painful skin or sores on your body
 - diarrhea or stomach pain
 - burning when you urinate or urinating more often than normal
 - feeling very tired
- are being treated for an infection.
- get a lot of infections or have infections that keep coming back.
- have diabetes, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance of getting infections.
- have TB, or have been in close contact with someone with TB.
- live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance of getting certain fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis). These infections may happen more often or become more severe if you use KEVZARA. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
- have or have had hepatitis.

After starting KEVZARA, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection.

2. Changes in certain laboratory test results.

Your healthcare provider should do blood tests before you start KEVZARA, 4 to 8 weeks after starting KEVZARA, and then every 3 months during treatment to check for:

- **low neutrophil count.** Neutrophils are white blood cells that help the body fight off bacterial infections. A low neutrophil count is common with KEVZARA, and can be severe.
- **low platelet count.** Platelets are blood cells that help with blood clotting and stop bleeding.
- **increase in certain liver function tests.** An increase in certain liver function tests is common with KEVZARA, and can be severe.

Your healthcare provider may not prescribe KEVZARA if your neutrophil or platelet counts are too low, or your liver function tests are too high. Your healthcare provider may stop your KEVZARA treatment for a period of time or change your dose if needed because of changes in these blood test results.

Your healthcare provider should do blood tests 4 to 8 weeks after starting KEVZARA and then every 6 months during treatment to check for an:

- **increase in blood cholesterol levels.**

- 3. Tears (perforation) of the stomach or intestines.** Tell your healthcare provider if you have had a condition known as diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people using KEVZARA get tears in their stomach or intestine. This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate. Call your healthcare provider right away if you have fever and stomach (abdominal) pain that does not go away.

- 4. Cancer.** KEVZARA may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

See “What are the possible side effects with KEVZARA?” for more information about side effects.

What is KEVZARA?

KEVZARA is an injectable prescription medicine called an Interleukin-6 (IL-6) receptor blocker. KEVZARA is used to treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) after at least one other medicine called a disease modifying antirheumatic drug (DMARD) has been used and did not work well or could not be tolerated.

It is not known if KEVZARA is safe and effective in children.

Who should not use KEVZARA?

Do not use KEVZARA if you are allergic to sarilumab or any of the ingredients in KEVZARA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in KEVZARA.

Before using KEVZARA, talk to your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection. See "**What is the most important information I should know about KEVZARA?**"
- have liver problems.
- have had stomach (abdominal) pain or been diagnosed with diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. People who take KEVZARA should not receive live vaccines.
- plan to have surgery or a medical procedure.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if KEVZARA will harm your unborn baby.

Pregnancy Registry: Sanofi has a registry for pregnant women who use KEVZARA. The purpose of this registry is to gather information about the health of the pregnant mother and her baby. If you are pregnant or become pregnant while using KEVZARA, talk to your healthcare provider about how you can join this pregnancy registry or call 1-877-311-8972 to enroll.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if KEVZARA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you use KEVZARA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Especially tell your healthcare provider if you use:

- any other medicines to treat your RA. You should not take rituximab (Rituxan[®]), etanercept (Enbrel[®]), infliximab (Remicade[®]), anakinra (Kineret[®]), adalimumab (Humira[®]), abatacept (Orencia[®]), certolizumab (Cimzia[®]), golimumab (Simponi[®]), tocilizumab (Actemra[®]), or tofacitinib (Xeljanz[®]) while you are using KEVZARA. Using KEVZARA with these medicines may increase your risk of infection.
- medicines that affect the way certain liver enzymes work. Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is one of these.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use KEVZARA?

- **See the detailed Instructions for Use that come with this Medication Guide for instructions about the right way to prepare and give your KEVZARA injections at home.**
- KEVZARA is given as an injection under the skin (subcutaneous injection).
- KEVZARA is available as a single-use pre-filled syringe or single-use pre-filled pen. Your healthcare provider will prescribe the dose and type of KEVZARA that is best for you.
- If your healthcare provider decides that you or a caregiver can give the injections of KEVZARA at home, you or your caregiver should receive training on the right way to prepare and inject KEVZARA. Do not try to inject KEVZARA until you have been shown the right way to give the injections by your healthcare provider.
- Inject 1 dose of KEVZARA every 2 weeks.

What are the possible side effects of KEVZARA?

KEVZARA can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about KEVZARA?"**
- **Serious allergic reactions.** Serious allergic reactions can happen with KEVZARA. Get medical attention right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:
 - shortness of breath or trouble breathing
 - swelling of the lips, tongue, or face
 - chest pain
 - feeling dizzy or faint
 - moderate or severe stomach (abdominal) pain or vomiting

Common side effects of KEVZARA include:

- injection site redness
- upper respiratory tract infection
- urinary tract infection
- nasal congestion, sore throat, and runny nose

These are not all of the possible side effects of KEVZARA.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to sanofi-aventis at 1-800-633-1610.

How should I store KEVZARA?

- Store KEVZARA in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Store KEVZARA in the original carton until use to protect it from light.
- **Do not** freeze KEVZARA.
- **Do not** shake KEVZARA.
- KEVZARA may be stored at room temperature up to 77°F (25°C) for up to **14** days in the original outer carton.
- Throw away KEVZARA if it has been kept at room temperature and not been used within **14** days.

Keep KEVZARA and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of KEVZARA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use KEVZARA for a condition for which it was not prescribed. Do not give KEVZARA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about KEVZARA that was written for health professionals.

What are the ingredients in KEVZARA?

Active Ingredient: sarilumab

Inactive Ingredients: arginine, histidine, polysorbate 20, sucrose, and Water for Injection, USP.

REGENERON

SANOFI GENZYME 

Manufactured by: sanofi-aventis U.S. LLC Bridgewater, NJ 08807, A SANOFI COMPANY U.S. License # 1752. Marketed by: sanofi-aventis U.S. LLC (Bridgewater, NJ 08807) and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591) KEVZARA® is a registered trademark of Sanofi Biotechnology ©2018 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. / sanofi-aventis U.S. LLC

For more information, go to www.KEVZARA.com or call 1-844-KEVZARA (1-844-538-9272).

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: April 2018