

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada. Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada. Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 150 mg solución inyectable. Cada pluma precargada de una sola dosis contiene 150 mg de sarilumab en 1,14 ml de solución (131,6 mg/ml). 200 mg solución inyectable. Cada jeringa precargada de una sola dosis contiene 200 mg de sarilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml). Cada pluma precargada de una sola dosis contiene 200 mg de sarilumab en 1,14 ml de solución (175 mg/ml). Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano selectivo contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), producido en las células de ovario de hámster chino por tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyectable). Solución estéril transparente, de color amarillo pálido y con pH 6,0, aproximadamente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Kevzara en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). Se puede administrar Kevzara en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. A los pacientes tratados con Kevzara se les dará la tarjeta de información para el paciente. **Posología.** La dosis recomendada de Kevzara es de 200 mg una vez cada dos semanas administrada mediante inyección subcutánea. Se recomienda la reducción de la dosis de 200 mg una vez cada 2 semanas a 150 mg una vez cada 2 semanas en caso de aparición de neutropenia, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas. **Modificación de la dosis:** Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara en pacientes que desarrollen una infección grave hasta que la infección esté controlada. No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara en pacientes con un bajo recuento de neutrófilos, es decir, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de $2 \times 10^9/L$. No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara en pacientes con un recuento de plaquetas por debajo de $150 \times 10^9/L$. Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de neutropenia, trombocitopenia o elevación de las enzimas hepáticas (ver las secciones 4.4 y 4.8): **Dosis olvidada.** Si se ha olvidado una dosis de Kevzara y han transcurrido 3 días o menos desde la dosis olvidada, la dosis siguiente se debe administrar tan pronto como sea posible. La dosis posterior a ésta se debe administrar según la pauta establecida. Si han transcurrido 4 días o más desde la dosis olvidada, la dosis siguiente debe ser administrada en el siguiente día programado según la pauta establecida, no se debe duplicar la dosis. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste

Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos	
Valor de laboratorio (células x 10 ⁹ /l)	Recomendación
RAN mayor que 1	Se debe mantener la dosis actual de Kevzara.
RAN 0,5-1	Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara hasta $>1 \times 10^9/L$. Se puede entonces reanudar el tratamiento con Kevzara a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente adecuado.
RAN menor que 0,5	Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara.
Bajo recuento de plaquetas	
Valor de laboratorio (células x 10 ³ /Ql)	Recomendación
50 a 100	Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara hasta $>100 \times 10^3/Ql$. Se puede entonces reanudar el tratamiento con Kevzara a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente adecuado.
Menor que 50	Si se confirma al repetir el análisis, se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara.
Enzimas hepáticas fuera de los valores normales	
Valor de laboratorio	Recomendación
ALT > 1 a $3 \times$ Límite Superior Normal (LSN)	Se debe considerar la modificación de la dosis clínicamente adecuada de los FAMES concomitantes.
ALT > 3 a $5 \times$ LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara hasta $< 3 \times$ LSN. Se puede entonces reanudar el tratamiento con Kevzara a dosis de 150 mg cada 2 semanas y aumentar a 200 mg cada 2 semanas cuando sea clínicamente adecuado.
ALT $> 5 \times$ LSN	Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara.

de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se ha estudiado Kevzara en pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática:** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Kevzara en pacientes con insuficiencia hepática, incluidos pacientes con resultados positivos al virus de hepatitis B (VHB) o virus de hepatitis C (VHC) en pruebas serológicas (ver sección 4.4). **Población de edad avanzada:** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4). **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kevzara en menores de 18 años. No hay datos disponibles. **Forma de administración.** Vía subcutánea. El contenido total (1,14 ml) de la jeringa precargada/pluma precargada se debe administrar como una inyección subcutánea. Se deben alternar los lugares de inyección (abdomen, muslo y parte superior del brazo) con cada inyección. No se debe inyectar Kevzara en la piel sensible, dañada o con hematomas o cicatrices. Si el profesional sanitario lo considera oportuno, el paciente se puede autoinyectar Kevzara o bien se lo puede administrar el cuidador. Se debe asegurar que los pacientes y/o cuidadores reciben la formación adecuada sobre la preparación y administración de Kevzara antes de su uso. Para más información sobre la administración de este medicamento ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Infecciones activas graves (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Trazabilidad de Kevzara.** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. **Infecciones graves.** Se debe vigilar atentamente a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante el tratamiento con Kevzara (ver las secciones 4.2 y 4.8). Dado que la incidencia de infecciones entre la población de edad avanzada en general es más alta, se debe utilizar con precaución cuando se trate a personas de edad avanzada. No se debe administrar Kevzara a pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar un tratamiento con Kevzara en pacientes con: infección recurrente o crónica; antecedentes de infecciones graves u oportunistas; infección por VIH; enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones; hayan estado expuestos a tuberculosis; o hayan vivido o hayan viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas. Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara si un paciente desarrolla una infección grave o una infección oportunista. Un paciente que desarrolla una infección durante un tratamiento con Kevzara también se debe someter de forma rápida a una evaluación diagnóstica completa, adecuada para un paciente inmunodeprimido; se debe iniciar un tratamiento antimicrobiano adecuado y vigilar atentamente al paciente. Se han notificado infecciones graves y a veces mortales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, patógenos micóticos invasivos, patógenos víricos u otros patógenos oportunistas en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores incluido Kevzara para la AR. Entre las infecciones graves más frecuentes que se han observado con Kevzara están la neumonía y la celulitis (ver sección 4.8). Entre las infecciones oportunistas, se han notificado casos de tuberculosis, candidiasis y neumoquistosis con Kevzara. En casos aislados, se observaron formas de infecciones diseminadas más que infecciones localizadas en pacientes que a menudo estaban tomando inmunosupresores concomitantes como MTX o corticosteroides, los cuales sumados a la AR pueden predisponerlos a infecciones. **Tuberculosis.** Antes de iniciar el tratamiento con Kevzara, se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis y hacer pruebas sobre infección latente. Antes de iniciar la administración de Kevzara, los pacientes con tuberculosis activa o latente deben recibir un tratamiento antimicrobiano estándar. Antes de iniciar la administración de Kevzara, considere un tratamiento antituberculoso en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para los que no consta que hayan recibido un tratamiento adecuado, y en pacientes que han dado negativo en pruebas de tuberculosis latente pero que tienen factores de riesgo de infección de tuberculosis. A la hora de considerar un tratamiento antituberculoso, puede ser conveniente consultar a un médico con experiencia en tuberculosis. Se debe vigilar detenidamente el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis en los pacientes, incluidos los pacientes que hayan dado negativo en pruebas de infección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento. **Reactivación viral.** Se ha notificado reactivación viral con tratamientos biológicos inmunosupresores. Se han observado casos de herpes zóster en estudios clínicos con Kevzara. No se notificaron casos de reactivación de hepatitis B en los estudios clínicos; sin embargo, se excluyeron los pacientes con riesgo de reactivación. **Parámetros de laboratorio: Recuento de neutrófilos.** El tratamiento con Kevzara se ha asociado a una mayor incidencia de la disminución del RAN. La disminución del RAN no se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones, incluidas infecciones graves. No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos, es decir, con un RAN por debajo de $2 \times 10^9/L$. Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara en pacientes que presenten un RAN por debajo de $0,5 \times 10^9/L$. Se debe vigilar el recuento de neutrófilos de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y a partir de ahí según criterio médico. Para modificaciones recomendadas de la dosis en función de resultados del RAN, ver sección 4.2. En función de la farmacodinámica de los cambios en el RAN, use los resultados obtenidos al final del intervalo posológico cuando esté considerando una modificación de la dosis. **Recuento de plaquetas.** El tratamiento con Kevzara se ha asociado a una disminución del recuento de plaquetas en estudios clínicos. La reducción en las plaquetas no se ha asociado a episodios de sangrado (ver sección 4.8). No se recomienda iniciar el tratamiento con Kevzara en pacientes con un recuento plaquetario por debajo de $150 \times 10^9/L$. En pacientes que presenten un recuento plaquetario por debajo de $50 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara. Se debe monitorizar el recuento plaquetario de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y a partir de ahí según criterio médico. Para modificaciones recomendadas de la dosis en función de resultados de recuentos de plaquetas, ver sección 4.2. **Enzimas hepáticas.** El tratamiento con Kevzara se ha asociado con una mayor incidencia de elevaciones de transaminasas. Estas elevaciones fueron pasajeras y no derivaron en lesión hepática clínicamente manifiesta en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Se observó un aumento en la frecuencia y magnitud de estas elevaciones cuando se usaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p.ej., MTX) en combinación con Kevzara. No se recomienda iniciar un tratamiento con Kevzara en pacientes con las transaminasas elevadas, ALT o AST por encima de $1,5 \times$ LSN. Se debe interrumpir el tratamiento con Kevzara en pacientes que presenten elevaciones de ALT por encima de $5 \times$ LSN (ver sección 4.2). Se deben controlar los niveles de ALT y AST de 4 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Cuando esté clínicamente indicado, considere otras pruebas de función hepática como la de la bilirrubina. Para modificaciones recomendadas de la dosis en función de aumentos de transaminasas, ver sección 4.2. **Anomalías lipídicas.** Los niveles de lípidos pueden estar reducidos en pacientes con inflamación crónica. El tratamiento con Kevzara se ha asociado con aumentos en parámetros lipídicos como el colesterol LDL, el colesterol HDL y/o los triglicéridos (ver sección 4.8). Se debe evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente entre 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con Kevzara, y a partir de entonces, en intervalos de aproximadamente 6 meses. Se debe tratar a los pacientes conforme a las guías clínicas para el tratamiento de hiperlipidemia. **Perforación gastrointestinal.** Se ha notificado perforación gastrointestinal en asociación con Kevzara en pacientes con y sin diverticulitis. Use Kevzara con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Se deben evaluar rápidamente a los pacientes que presenten síntomas abdominales de nueva aparición tales como dolor persistente con fiebre (ver sección 4.8). **Neoplasias malignas.** El tratamiento con inmunosupresores puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Se desconoce el efecto del tratamiento con Kevzara sobre la aparición de neoplasias malignas, pero se han notificado casos en estudios clínicos (ver sección 4.8). **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han notificado reacciones de hipersensibilidad asociadas a Kevzara (ver sección 4.8). La erupción en el lugar de la inyección, erupción y urticaria fueron las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes. Se debe recomendar a los pacientes solicitar atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Si aparece anafilaxis u otra reacción de hipersensibilidad, se debe suspender inmediatamente la administración de Kevzara. Kevzara no se debe administrar a pacientes con hipersensibilidad conocida a sarilumab (ver sección 4.3). **Insuficiencia hepática.** No se recomienda el tratamiento con Kevzara en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática (ver las secciones 4.2 y 4.8). **Vacunación.** Evite el uso simultáneo de vacunas vivas así como de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Kevzara puesto que no se ha establecido la seguridad clínica. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de una infección de personas que estén recibiendo vacunas vivas a pacientes en tratamiento con Kevzara. Antes de iniciar el tratamiento con Kevzara, se recomienda que todos los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con Kevzara debe ir en consonancia con las guías actuales de vacunación de medicamentos inmunosupresores (ver sección 4.5). **Riesgo cardiovascular.** Los pacientes de AR tienen un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y los factores de riesgo (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia) deben ser tratados como parte de la práctica clínica habitual. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La exposición a sarilumab no se vio afectada cuando se coadministró con MTX en base a los análisis farmacocinéticos poblacionales y a través de comparaciones de estudios. No se espera que la exposición a MTX se vea modificada por la coadministración con sarilumab; sin embargo, no se han recogido datos clínicos. No se ha investigado Kevzara en combinación con inhibidores de la Janus cinasa (JAK, por sus siglas en inglés) o con FAMES biológicos como antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés). Varios estudios *in vitro* y estudios limitados *in vivo* en humanos han mostrado que las citoquinas y los moduladores de citoquinas pueden influir sobre la expresión y actividad de las enzimas del citocromo específico P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y CYP3A4) y por ello tienen el potencial de alterar la farmacocinética de los medicamentos administrados concomitantemente que son sustratos de estas enzimas. Unos niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) pueden reducir la actividad de CYP, tal y como se da en pacientes con AR y, por consiguiente aumentar los niveles del fármaco comparado con sujetos sin AR. El bloqueo de la transmisión de señales de IL-6 por antagonistas de IL-6R α como sarilumab puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restablecer la actividad de CYP, lo que lleva a ajustar las concentraciones de los medicamentos. La modulación del efecto de IL-6 en las enzimas del CYP por sarilumab puede ser clínicamente relevante para sustratos de CYP con un margen terapéutico estrecho, en los cuales se regula la dosis individualmente. A la hora de iniciar o interrumpir la administración de Kevzara en pacientes tratados con medicamentos con sustrato de CYP, se debe realizar una monitorización terapéutica del efecto (p.ej., warfarina) o de la concentración del medicamento (p.ej., teofilina) y se debe ajustar la dosis individual del medicamento según se necesite. Se debe proceder con precaución en pacientes que inician un tratamiento con Kevzara mientras estén en tratamiento con sustratos de CYP3A4 (p.ej., anticonceptivos orales o estatinas), dado que Kevzara puede revertir el efecto inhibitorio de IL-6 y restablecer la actividad CYP3A4, lo que lleva a una exposición y actividad reducida del sustrato CYP3A4. No se ha estudiado la interacción de sarilumab con

sustratos de otros CYPs (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta tres meses después del tratamiento. **Embarazo.** No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sarilumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse Kevzara durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con sarilumab. **Lactancia.** Se desconoce si sarilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe de forma sistemática después de la ingestión. No se ha estudiado la excreción de sarilumab en la leche en animales. Dado que las IgG1 se excretan en la leche humana, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con sarilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad.** No hay datos disponibles del efecto de sarilumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad ni en los machos ni en las hembras. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Kevzara sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes observadas con Kevzara en estudios clínicos fueron neutropenia, ALT elevada, eritema en el lugar de la inyección, infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto urinario. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron las infecciones (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** La seguridad de Kevzara en combinación con FAMES se evaluó teniendo en cuenta los datos de siete estudios clínicos, de los cuales dos estaban controlados con placebo, realizados con 2.887 pacientes (población de seguridad a largo plazo). De estos, 2.170 pacientes recibieron Kevzara durante al menos 24 semanas, 1.546 durante al menos 48 semanas, 1.020 durante al menos 96 semanas y 624 durante al menos 144 semanas. Las categorías de frecuencias de las reacciones adversas, detalladas a continuación, se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Lista de reacciones adversas al medicamento (RAMS)* Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.** **Infecciones.** En la población controlada con placebo, las tasas de infecciones fueron de 84,5, 81,0 y 75,1 acontecimientos por 100 pacientes-año, en los grupos de Kevzara 200 mg + FAMES, Kevzara 150 mg + FAMES y placebo + FAMES, respectivamente. Las infecciones notificadas más frecuentemente (del 5 % al 7 % de los pacientes) fueron infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y nasofaringitis. Las tasas de infecciones graves fueron de 4,3, 3,0 y 3,1 acontecimientos por 100 pacientes-año, en los grupos de Kevzara 200 mg + FAMES, Kevzara 150 mg + FAMES y placebo + FAMES, respectivamente. En la población de seguridad a largo plazo de Kevzara + FAMES, las tasas de infecciones e infecciones graves fueron de 57,3 y 3,4 acontecimientos por 100 paciente-año, respectivamente. Las infecciones graves más frecuentemente observadas con Kevzara incluyen la neumonía y la celulitis. Se han notificado casos de infección oportunista (ver sección 4.4). Las tasas totales de infecciones e infecciones graves en la población en monoterapia con Kevzara muestran unos resultados consistentes con las tasas de la población con Kevzara + FAMES. **Perforación gastrointestinal.** Se notificó perforación gastrointestinal en pacientes con y sin diverticulitis. La mayoría de pacientes que presentaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando de forma concomitante medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticosteroides o metotrexato. Se desconoce la contribución de estos medicamentos concomitantes en relación con Kevzara en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4). **Reacciones de hipersensibilidad.** En la población controlada con placebo, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad fue más alta entre aquellos tratados con Kevzara (0,9 % en el grupo de 200 mg, 0,5 % en el grupo de 150 mg) que aquellos tratados con placebo (0,2 %). Las tasas de discontinuaciones debidas a hipersensibilidad en la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara mostraron resultados consistentes con los de la población controlada con placebo. En la población controlada con placebo, el 0,2 % de los pacientes tratados con Kevzara 200 mg cada dos semanas + FAMES comunicaron eventos adversos graves de reacciones de hipersensibilidad y ninguno en el grupo con Kevzara 150 mg cada dos semanas + FAMES. **Reacciones en el lugar de la inyección.** En la población controlada con placebo, las reacciones en el lugar de la inyección se registraron en un 9,5 %, 8 % y 1,4 % de los pacientes con tratamiento de Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg y placebo respectivamente. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluidos eritema y prurito) fueron leves para la mayoría de los pacientes. Dos pacientes de Kevzara (0,2 %) interrumpieron el tratamiento debido a reacciones en el lugar de la inyección. **Anomalías analíticas.** Para permitir una comparación directa de la frecuencia de anomalías analíticas entre placebo y el tratamiento activo, se usaron los datos de las semanas 0-12, dado que estos se tomaron antes de que se permitiera a los pacientes cambiar de placebo a Kevzara. **Recuento de neutrófilos.** Las disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ ocurrieron en el 6,4 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 200 mg + FAMES y en el 3,6 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 150 mg + FAMES, comparado con ningún paciente en el grupo de placebo + FAMES. Las disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ ocurrieron en el 0,8 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 200 mg + FAMES y en el 0,6 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 150 mg + FAMES. En pacientes que presentaron una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), la modificación de la pauta posológica del tratamiento, como la interrupción de Kevzara o una reducción de la dosis, tuvieron como resultado un aumento o normalización del RAN (ver sección 4.2). La disminución del RAN no se asoció con una mayor incidencia de infecciones, incluidas infecciones graves. En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos en recuentos de neutrófilos fueron consistentes con los obtenidos en la población controlada con placebo (ver sección 4.4). **Recuento plaquetario.** Las disminuciones en los recuentos plaquetarios por debajo de $100 \times 10^9/l$ ocurrieron en el 1,2 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 200 mg + FAMES y en el 0,6 % de los pacientes en el grupo de Kevzara 150 mg + FAMES, comparado con ningún paciente en el grupo de placebo + FAMES. En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos en recuentos plaquetarios fueron consistentes con los obtenidos en la población controlada con placebo. No se produjeron eventos de sangrado asociados a una disminución del recuento plaquetario. **Enzimas hepáticas.** Las anomalías en las enzimas hepáticas se resumen en la Tabla 2. En pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica, como la interrupción de Kevzara o una reducción de la dosis, tuvieron como resultado una disminución o normalización de enzimas hepáticas (ver sección 4.2). Estos aumentos no se asociaron a elevaciones clínicamente significativas de la bilirrubina directa, ni se asociaron a evidencia clínica de hepatitis ni de insuficiencia hepática (ver sección 4.4). **Tabla 2: Incidencia de anomalías en las enzimas hepáticas en estudios clínicos controlados.** **Lípidos.** Los parámetros lipídicos (LDL, HDL y triglicéridos) se evaluaron por primera vez a las 4 semanas después de iniciar el tratamiento con Kevzara + FAMES en la población controlada con placebo. En la Semana 4, la media de LDL aumentó en 14 mg/dl; la media de triglicéridos aumentó en 23 mg/dl; y la media de HDL aumentó en 3 mg/dl. Después de la Semana 4, no se observaron aumentos adicionales. No hubo diferencias significativas entre las dosis. En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos en parámetros lipídicos fueron consistentes con los observados en la población controlada con placebo. **Immunogenicidad.** Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad con Kevzara. En la población controlada por placebo, un 4,0 %, un 5,6 % y un 2,0 % de los pacientes tratados con Kevzara 200 mg + FAMES, Kevzara 150 mg + FAMES y placebo + FAMES, respectivamente, mostraron una respuesta positiva en el ensayo de anticuerpo-antifármaco (ADA). Las respuestas positivas en el ensayo de anticuerpos neutralizantes (AN) se detectaron en el 1,0 %, 1,6 % y 0,2 % de los pacientes tratados con Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg y placebo, respectivamente. En la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos fueron consistentes con los de la población con Kevzara + FAMES. La formación de anticuerpos-antifármaco (ADA) puede afectar a la farmacocinética de Kevzara. No se pudo observar una correlación entre el desarrollo de ADA y la pérdida de eficacia o la aparición de acontecimientos adversos. La detección de una reacción inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis usados y las condiciones de las pruebas. Por estas razones, puede ser engañoso comparar la incidencia de los anticuerpos producidos en respuesta a Kevzara con la de los anticuerpos que se generan como reacción a otros productos. **Neoplasias malignas.** En la población controlada con placebo, las neoplasias malignas ocurrieron con la misma tasa en pacientes con Kevzara + FAMES que en pacientes con placebo + FAMES (1,0 acontecimientos adversos por 100 pacientes-año). En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, las tasas de neoplasias malignas fueron consistentes con las tasas observadas en la población controlada con placebo (ver sección 4.4). **Notificación**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
		Infección del tracto urinario
		Nasofaringitis
		Herpes oral
	Poco frecuentes	Neumonía
		Celulitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia
	Frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercolesterolemia
		Hipertrigliceridemia
Trastornos gastrointestinales	Raras	Perforación gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Transaminasas elevadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección
		Prurito en el lugar de la inyección

*Las reacciones adversas enumeradas en la tabla han sido notificadas en estudios clínicos controlados

con placebo. No se produjeron eventos de sangrado asociados a una disminución del recuento plaquetario. **Enzimas hepáticas.** Las anomalías en las enzimas hepáticas se resumen en la Tabla 2. En pacientes que presentaron un aumento de las enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica, como la interrupción de Kevzara o una reducción de la dosis, tuvieron como resultado una disminución o normalización de enzimas hepáticas (ver sección 4.2). Estos aumentos no se asociaron a elevaciones clínicamente significativas de la bilirrubina directa, ni se asociaron a evidencia clínica de hepatitis ni de insuficiencia hepática (ver sección 4.4). **Tabla 2: Incidencia de anomalías en las enzimas hepáticas en estudios clínicos controlados.** **Lípidos.** Los parámetros lipídicos (LDL, HDL y triglicéridos) se evaluaron por primera vez a las 4 semanas después de iniciar el tratamiento con Kevzara + FAMES en la población controlada con placebo. En la Semana 4, la media de LDL aumentó en 14 mg/dl; la media de triglicéridos aumentó en 23 mg/dl; y la media de HDL aumentó en 3 mg/dl. Después de la Semana 4, no se observaron aumentos adicionales. No hubo diferencias significativas entre las dosis. En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos en parámetros lipídicos fueron consistentes con los observados en la población controlada con placebo. **Immunogenicidad.** Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo potencial de inmunogenicidad con Kevzara. En la población controlada por placebo, un 4,0 %, un 5,6 % y un 2,0 % de los pacientes tratados con Kevzara 200 mg + FAMES, Kevzara 150 mg + FAMES y placebo + FAMES, respectivamente, mostraron una respuesta positiva en el ensayo de anticuerpo-antifármaco (ADA). Las respuestas positivas en el ensayo de anticuerpos neutralizantes (AN) se detectaron en el 1,0 %, 1,6 % y 0,2 % de los pacientes tratados con Kevzara 200 mg, Kevzara 150 mg y placebo, respectivamente. En la población en monoterapia con Kevzara, los datos obtenidos fueron consistentes con los de la población con Kevzara + FAMES. La formación de anticuerpos-antifármaco (ADA) puede afectar a la farmacocinética de Kevzara. No se pudo observar una correlación entre el desarrollo de ADA y la pérdida de eficacia o la aparición de acontecimientos adversos. La detección de una reacción inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis usados y las condiciones de las pruebas. Por estas razones, puede ser engañoso comparar la incidencia de los anticuerpos producidos en respuesta a Kevzara con la de los anticuerpos que se generan como reacción a otros productos. **Neoplasias malignas.** En la población controlada con placebo, las neoplasias malignas ocurrieron con la misma tasa en pacientes con Kevzara + FAMES que en pacientes con placebo + FAMES (1,0 acontecimientos adversos por 100 pacientes-año). En la población de seguridad a largo plazo con Kevzara + FAMES y en la población en monoterapia con Kevzara, las tasas de neoplasias malignas fueron consistentes con las tasas observadas en la población controlada con placebo (ver sección 4.4). **Notificación**

	Placebo + FAME N = 661	Kevzara 150 mg + FAME N = 660	Kevzara 200 mg + FAME N = 661	Kevzara Monoterapia Cualquier Dosis N = 467
AST				
>3 x LSN - 5 x LSN	0%	1,2%	1,1%	1,1%
>5 x LSN	0%	0,6%	0,2%	0%
ALT				
>3 x LSN - 5 x LSN	0,6%	3,2%	2,4%	1,9%
>5 x LSN	0%	1,1%	0,8%	0,2%

de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** Se dispone de datos limitados relativos a la sobredosis con Kevzara. No hay un tratamiento específico para la sobredosis con Kevzara. En el caso de una sobredosis, se debe controlar cuidadosamente al paciente, tratar los síntomas, e instaurar las medidas de soporte según se requieran. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Histidina, Arginina, Polisorbato 20, Sacarosa, Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3 Periodo de validez.** 36 meses. Una vez fuera de la nevera, Kevzara se debe administrar en los 14 días siguientes y no se debe conservar a temperatura superior a 25°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada/pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Todas las presentaciones contienen 1,14 ml de solución en una jeringa (vidrio de tipo I) equipada con una aguja de acero inoxidable insertada y un émbolo de elastómero. **Jeringa precargada de 200 mg:** La jeringa precargada de un solo uso tiene un capuchón de la aguja de goma blanda de estireno-butadieno y está equipada con un émbolo de poliestireno de color blanco y unas alas de sujeción de polipropileno de color naranja oscuro. **Pluma precargada de 150 mg:** Los componentes de la jeringa están pre-ensamblados en una pluma precargada de un solo uso con una cubierta amarilla de la aguja y un capuchón de color naranja claro. **Pluma precargada de 200 mg:** Los componentes de la jeringa están pre-ensamblados en una pluma precargada de un solo uso con una cubierta amarilla de la aguja y un capuchón de color naranja oscuro. Tamaño de envases: 2 jeringas precargadas - 2 plumas precargadas. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Se debe revisar la jeringa precargada/pluma precargada antes de su uso. La solución no se debe utilizar si está turbia, decolorada o contiene partículas, o si alguna parte del dispositivo parece estar dañada. Después de retirar la jeringa precargada/pluma precargada de la nevera, se debe permitir alcanzar la temperatura ambiente (<25°C) antes de inyectar Kevzara. Las instrucciones de administración de Kevzara con una jeringa precargada/pluma precargada se proporcionan en el prospecto. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Después de usar, ponga la jeringa precargada/pluma precargada en un contenedor para desechar objetos punzantes y debe deshacerse de él de acuerdo con la normativa local. No reciclar el contenedor. Mantener el contenedor fuera de la vista y del alcance de los niños. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie 75008 Paris France. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/17/1196/003-EU/1/17/1196/005- EU/1/17/1196/007. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 23 junio 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Noviembre 2020. **Representante local:** Sanofi-aventis, S.A. C/ Josep Pla, nº 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Kevzara 200 mg solución inyectable en jeringa precargada, envase de 2 jeringas precargadas (CN 716173.8): PVP notificado: 1033,06 €, PVP IVA notificado: 1074,38 €. Kevzara 150 mg solución inyectable en pluma precargada, envase de 2 plumas precargadas (CN 716174.5): PVP notificado: 1033,06 €, PVP IVA notificado: 1074,38 €. Kevzara 200 mg solución inyectable en pluma precargada, envase de 2 plumas precargadas (CN 716174.9): PVP notificado: 1033,06 €, PVP IVA notificado: 1074,38 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por el SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**