ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

Fiecare cartuş conţine evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluţie (120 mg/ml).

Repatha este un anticorp monoclonal uman IgG2, produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă (injecţie).
Soluţie injectabilă (injecţie) în pen preumplut (SureClick).
Soluţie injectabilă (injecţie) (mini-dozator automat).

Soluţia este limpede până la opalescentă, incoloră până la uşor gălbuie şi practic fără particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Hipercolesterolemie şi dislipidemie mixtă

Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulţii cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială şi non-familială) sau dislipidemie mixtă, dar şi la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină şi alte terapii hipolipemiante la pacienţii care nu pot atinge valoarea ţintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienţii cu intoleranţă la statine, sau la care este contraindicată o statină.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Repatha este indicat la adulţii şi la copiii şi adolescenţii cu vârsta de 10 ani şi peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă în asociere cu alte terapii hipolipemiante.

Boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită

Repatha este indicat la adulții cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (infarct miocardic, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică) pentru reducerea riscului cardiovascular prin scăderea concentrației plasmatice a LDL-colesterolului, ca adjuvant pentru corectarea altor factori de risc:

- în asociere cu o statină administrată în doză maximă tolerată cu sau fără alte terapii hipolipemiante sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienţii cu intoleranţă la statine, sau la care este contraindicată o statină.

Pentru rezultatele studiului cu privire la efectele asupra LDL-colesterolului, evenimentelor cardiovasculare şi populaţiilor studiate, vezi pct. 5.1.

4.2 Doze şi mod de administrare

Înainte de administrarea evolocumab, trebuie excluse cauzele secundare ale hiperlipidemiei sau dislipidemiei mixte (de exemplu sindrom nefrotic, hipotiroidism).

Doze

Hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă (inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă)

Adulţi şi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste)
Doza recomandată de evolocumab este fie 140 mg la interval de două săptămâni fie 420 mg o dată pe lună; ambele doze sunt echivalente clinic.

Hipercolesterolemie familială homozigotă la adulţi şi la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste
Doza iniţială recomandată este de 420 mg, o dată pe lună. Dacă nu se obţine un răspuns semnificativ clinic după 12 săptămâni de tratament, frecvenţa administrării dozei poate fi crescută treptat, adică o doză de 420 mg la interval de 2 săptămâni. Pacienţii care efectuează afereză pot începe tratamentul cu doza de 420 mg la interval de 2 săptămâni, pentru a fi în concordanţă cu schema lor de afereză.

Boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită la adulți
Doza recomandată de evolocumab este fie 140 mg la interval de două săptămâni fie 420 mg o dată pe lună; ambele doze sunt echivalente clinic.

Grupe speciale de pacienți

Pacienţii vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

Pacienţii cu insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienţii cu insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară nu este necesară ajustarea dozei; vezi pct. 4.4 pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată până la severă.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea Repatha nu au fost încă stabilite la copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HeFH) sau hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH) cu vârsta sub 10 ani sau la copii şi adolescenţi cu alte tipuri de hiperlipidemie.

Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Evolocumab se administrează ca injecţie subcutanată la nivelul abdomenului, coapsei sau regiunii superioare a braţului. Locurile injectării trebuie schimbate iar injecţiile nu trebuie administrate în zone unde tegumentul este sensibil sau prezintă echimoze, eritem sau induraţii.

Evolocumab nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând o singură seringă preumplută.
Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 seringi preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 minute.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.
Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 minute.

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş
Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând un singur cartuş împreună cu mini-dozatorul automat.

Repatha este destinat autoadministrării de către pacienţi, după o instruire adecvată. Administrarea evolocumab poate fi efectuată şi de către o persoană care a fost instruită să administreze medicamentul.

Destinate unei singure administrări.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată s-a observat o scădere a expunerii totale la evolocumab care poate duce la o scădere a efectului de reducere a LDL-colesterolului. De aceea la aceşti pacienţi poate fi justificată o monitorizare atentă.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C clasificarea Child-Pugh) nu au fost incluşi în studii (vezi pct. 5.2). Evolocumab trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Cauciuc natural uscat

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
Capacul care acoperă acul seringii preumplute din sticlă conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate produce reacţii alergice severe.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
Capacul acului penului preumplut conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate provoca reacţii alergice severe.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

În studiile clinice a fost evaluată interacţiunea farmacocinetică dintre statine şi evolocumab. La pacienţii la care s-au administrat în asociere şi statine s-a observat o creştere de aproximativ 20% a clearence-ului pentru evolocumab. Acest clearence crescut este determinat parţial prin creşterea de către statine a concentraţiei plasmatice a pro-protein-convertazei subtilisin/kexină tip 9 (PCSK9) care nu are impact negativ asupra efectului farmacodinamic al evolocumabului asupra lipidelor. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor statinelor atunci când sunt utilizate în asociere cu evolocumab.

Nu s-au efectuat studii de interacţiune farmacocinetică şi farmacodinamică între evolocumab şi medicamentele hipolipemiante, altele decât statinele şi ezetimib.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea Repatha la femeile gravide sau datele existente sunt limitate.

Studiile la animale nu au evidenţiat efecte directe sau indirecte în ceea ce priveşte toxicitatea asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Repatha nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu evolocumab.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă evolocumab se excretă în laptele uman.

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuţii/sugarii alăptaţi.

Decizia de a nu alăpta sau de a nu urma tratamentul cu Repatha trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru nou-născut/sugar şi beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul evolocumabului asupra fertilităţii la om. Studiile la animale nu au arătat niciun efect asupra criteriilor finale de fertilitate, la valori de expunere exprimate prin aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC) mult mai mari decât cele observate la pacienţii cărora li se administrează evolocumab 420 mg o dată pe lună (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Repatha nu are nicio influenţă sau are influență neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în cadrul cărora s-au utilizat dozele recomandate sunt rinofaringita (7,4%), infecţia de tract respirator superior (4,6%), durerea de spate (4,4%), artralgia (3,9%), gripa (3,2%) şi reacţiile la nivelul locului de injectare (2,2%). Profilul de siguranţă în populaţia cu hipercolesterolemie familială homozigotă a fost concordant cu cel demonstrat în populaţia cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă.

Listă tabelară a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse raportate în studiile clinice pivot controlate şi în raportările spontane sunt prezentate pe categorii de frecvenţă şi clase de aparate, sisteme şi organe în tabelul 1, utilizând următoarea convenţie pentru clasificarea reacţiilor adverse: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi foarte rare (< 1/10000).

Tabelul 1. Reacţii adverse

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Categoria de frecvenţă**
Infecţii şi infestări	Gripă	Frecvente
	Rinofaringită	Frecvente
	Infecţii de tract respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	Erupţie cutanată tranzitorie	Frecvente
	Urticarie	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greaţă	Frecvente
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Angioedem	Rare
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Durere de spate	Frecvente
	Artralgie	Frecvente
	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Reacţii la locul de injectare[1]	Frecvente
	Boală asemănătoare gripei	Mai puţin frecvente

[1] Vezi pct. Descrierea anumitor reacţii adverse.

Profilul de siguranţă s-a menţinut constant între subiecţii cu concentraţii plasmatice ale LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) sau < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) după momentul iniţial, comparativ cu subiecţii cu concentraţii plasmatice ale LDL-C (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]) mai mari după momentul iniţial, cu o durată mediană de expunere la Repatha (S1, S3) de 84,2 (78,1, 89,8) luni la subiecţii care au continuat tratamentul cu Repatha şi de 59,8 (52,8, 60,3) luni la subiecţii care au luat placebo şi au trecut la administrarea de Repatha în cadrul unui studiu de extensie deschis.

Descrierea anumitor reacţii adverse selectate

Reacţii la nivelul locului de injectare
Cele mai frecvente reacţii adverse la nivelul locului de injectare au fost echimoza, eritemul, hemoragia, durerea şi tumefierea.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Repatha au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă şi homozigotă. S-a efectuat un studiu clinic pentru a evalua efectele Repatha la 158 de copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 10 şi < 18 ani, cu hipercolesterolemie familială heterozigotă.

Nu s-au identificat probleme de siguranţă noi, iar datele privind siguranţa în cazul copiilor şi adolescenţilor au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al produsului la adulţii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă. Douăzeci şi şase de copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost trataţi cu Repatha în cadrul unor studii clinice efectuate la pacienţii cu vârsta ≥ 10 şi < 18 ani. Nu s-a observat nicio diferenţă între pacienţii adulţi şi copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială homozigotă în ceea ce priveşte siguranţa.

Pacienţi vârstnici

Din numărul total de 18546 de pacienţi trataţi cu evolocumab în studiile clinice de tip dublu-orb, 7656 (41,3%) au avut vârsta ≥ 65 de ani, în timp ce 1500 (8,1%) au avut vârsta ≥ 75 de ani. Nu au fost observate diferenţe globale între aceşti pacienţi şi pacienţii mai tineri în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea.

Imunogenitatea

În studiile clinice, 0,3% dintre pacienţii (48 din 17992 de pacienţi) trataţi cu cel puţin o doză de evolocumab au prezentat rezultate pozitive la testarea cu privire la dezvoltarea anticorpilor de legare. Pacienţii al căror ser a fost depistat pozitiv în ceea ce priveşte prezenţa anticorpilor de legare au fost evaluaţi în continuare pentru prezenţa de anticorpi neutralizanţi şi nici unul dintre aceştia nu au prezentat valori pozitive. Prezenţa anticorpilor de legare anti-evolocumab nu a avut efect asupra profilului farmacocinetic, răspunsului clinic sau siguranţei evolocumab.

Nu s-a detectat dezvoltarea de anticorpi anti-evolocumab în cadrul studiilor clinice la copii şi adolescenţi trataţi cu Repatha.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile efectuate la animale cu expuneri de până la 300 de ori mai mari decât cele obţinute la pacienţii trataţi cu 420 mg evolocumab o dată pe lună nu s-au observat reacţii adverse.

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu evolocumab. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic şi, după caz, trebuie instituite măsuri de susţinere a funcţiilor vitale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică concentraţiile lipidelor, alte medicamente care modifică concentraţiile lipidelor, codul ATC: C10AX13

Mecanism de acţiune

Evolocumab se leagă selectiv de PCSK9 şi previne legarea PCSK9 circulant de receptorul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDLR) de pe suprafaţa celulelor hepatice, prevenind astfel degradarea LDLR mediată de PCSK9. Creşterea concentraţiilor hepatice de LDLR duce la scăderea asociată a concentraţiilor plasmatice ale LDL-colesterolului (LDL-C).

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice, evolocumab a scăzut concentraţiile plasmatice ale PCSK9 nelegat, LDL-C, colesterolului total (CT), ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG şi Lp(a), şi a crescut concentraţiile plasmatice ale HDL-C şi ApoA1 la pacienţii cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă.

O singură administrare subcutanată de 140 mg sau 420 mg evolocumab a dus la scăderea maximă a PCSK9 nelegat circulant după 4 ore, urmată de o scădere a LDL-C, valoarea minimă medie a răspunsului fiind atinsă la 14 şi, respectiv, 21 de zile. Modificările PCSK9 nelegat şi ale lipoproteinelor serice au fost reversibile la întreruperea administrării evolocumab. Nu a fost observată nicio creştere a PCSK9 nelegat sau a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C peste valoarea iniţială în timpul perioadei de eliminare a evolocumabului sugerând faptul că în timpul tratamentului nu apar mecanismele compensatorii pentru creşterea producerii de PCSK9 şi LDL-C.

Schemele terapeutice cu administrare subcutanată a dozei de 140 mg la interval de 2 săptămâni şi a dozei de 420 mg o dată pe lună au fost echivalente în ceea ce priveşte media scăderilor concentraţiilor plasmatice ale LDL-C (media valorilor din săptămânile 10 şi 12), demonstrând o scădere de -72% până la -57% faţă de valoarea iniţială, comparativ cu placebo. Tratamentul cu evolocumab a indus o scădere similară a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C atunci când a fost utilizat singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante.

Eficacitatea clinică în hipercolesterolemia primară şi dislipidemia mixtă

În cazul administrării evolocumab, scăderea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C cuprinsă între 55 şi 75% a fost realizată chiar din săptămâna 1 şi s-a menţinut în timpul tratamentului pe termen lung. Răspunsul maxim a fost obţinut, în general, în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu doza de 140 mg la interval de două săptămâni şi cu doza de 420 mg o dată pe lună. Evolocumab a fost eficace în toate subgrupurile comparativ cu placebo şi ezetimib, fără diferenţe notabile observate între subgrupuri, cum sunt vârsta, rasa, sexul, regiunea, indicele de masă corporală, nivelul riscului conform Programului Educaţional Naţional pentru colesterol, statusul actual referitor la fumat, factori de risc iniţiali pentru boală cardiacă coronariană, antecedente familiale de boală cardiacă coronariană precoce, toleranţă la glucoză, (de exemplu, diabet zaharat de tip 2, sindrom metabolic sau niciuna dintre aceste patologii), hipertensiune arterială, doza de statină şi intensitatea efectului, valoarea iniţială a PCSK9 nelegat, valorile iniţiale ale concentraţiilor plasmatice ale LDL-C şi TG.

La 80-85% dintre toţi pacienţii cu hiperlipidemie primară trataţi cu oricare dintre doze, evolocumab a demonstrat o reducere ≥ 50% a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12. Până la 99% dintre pacienţii trataţi cu oricare dintre dozele de evolocumab au obţinut valori ale LDL-C < 2,6 mmol/l şi până la 95% au obţinut valori ale concentraţiei plasmatice a LDL-C < 1,8 mmol/l până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12.

Asociere cu o statină şi cu o statină şi alte tratamente hipolipemiante

LAPLACE-2 a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat, dublu-orb, cu o durată de 12 săptămâni, la care au participat 1896 pacienţi cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă care au fost randomizaţi să li se administreze evolocumab în asociere cu o statină (rosuvastatină, simvastatină sau atorvastatină). Evolocumab a fost comparat cu placebo în grupurile de tratament cu rosuvastatină şi simvastatină şi cu placebo şi ezetimib în grupul de tratament cu atorvastatină.

Repatha a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială la media valorilor din săptămânile 10 şi 12, comparativ cu placebo, în grupurile de tratament cu rosuvastatină şi simvastatină şi comparativ cu placebo şi ezetimib în grupul tratat cu atorvastatină ($p < 0,001$). Repatha a redus semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG şi Lp(a), şi a crescut valoarea concentraţiilor plasmatice ale HDL-C de la momentul iniţial până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12 comparativ cu placebo în grupurile de tratament cu rosuvastatină şi

simvastatină (p < 0,05); de asemenea, a redus în mod semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 şi Lp(a), comparativ cu placebo şi ezetimib în grupul de tratament cu atorvastatină (p < 0,001) (vezi Tabelele 2 şi 3).

RUTHERFORD-2 a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 329 de pacienţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, care utilizau tratamente hipolipemiante. Repatha a redus semnificativ valoarea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C de la momentul iniţial până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12 comparativ cu placebo (p < 0,001). Repatha a redus semnificativ CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG şi Lp(a), şi a determinat creşterea concentraţiilor plasmatice ale HDL-C şi ApoA1 de la momentul iniţial până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12, comparativ cu placebo (p < 0,05) (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu placebo la pacienţii cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12 (%, IÎ 95%)

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Raport % CT/ HDL-C	Raport % ApoB/ ApoA1
LAPLACE-2 (HDM) (grupurile de tratament asociat cu rosuvastatină simvastatină şi tratament asociat cu atorvastatină)	140 mg Q2W (N = 555)	-72[b] (-75,-69)	-60[b] (-63,-58)	-56[b] (-58,-53)	-41[b] (-43,-39)	-30[b] (-35,-25)	-18[b] (-23,-14)	6[b] (4,8)	-17[b] (-22,-13)	3[b] (1,5)	-45[b] (-47,-42)	-56[b] (-59,-53)
	420 mg QM (N = 562)	-69[b] (-73,-65)	-60[b] (-63,-57)	-56[b] (-58,-53)	-40[b] (-42,-37)	-27[b] (-31,-24)	-22[b] (-28,-17)	8[b] (6,10)	-23[b] (-28,-17)	5[b] (3,7)	-46[b] (-48,-43)	-58[b] (-60,-55)
RUTHER-FORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61[b] (-67,-55)	-56[b] (-61,-51)	-49[b] (-54,-44)	-42[b] (-46,-38)	-31[b] (-38,-24)	-22[b] (-29,-16)	8[b] (4,12)	-22[b] (-29,-15)	7[a] (3,12)	-47[b] (-51,-42)	-53 (-58,-48)
	420 mg QM (N = 110)	-66[b] (-72,-61)	-60[b] (-65,-55)	-55[b] (-60,-50)	-44[b] (-48,-40)	-31[b] (-38,-24)	-16[b] (-23,-8)	9[b] (5,14)	-17[b] (-24,-9)	5[a] (1,9)	-49[b] (-54,-44)	-56[b] (-61,-50)

Abrevieri: Q2W = o dată la interval de două săptămâni, QM = o dată pe lună, HDM = hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă, HFHe = hipercolesterolemie familială heterozigotă, [a] valoare p < 0,05 în comparaţie cu placebo, [b] valoare p < 0,001 în comparaţie cu placebo.

Pacienţii cu intoleranţă la statine

GAUSS-2 a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu ezetimib, cu o durată de 12 de săptămâni, la care au participat 307 pacienţi cu intoleranţă la statine sau care nu tolerau o doză eficace de statină. Repatha a redus semnificativ valoarea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C, comparativ cu ezetimib (p < 0,001). Repatha a redus semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 şi Lp(a) de la valoarea iniţială până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12, comparativ cu ezetimib (p < 0,001) (a se vedea Tabelul 3).

Tratamentul fără asocierea unei statine

MENDEL-2 a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat, de tip dublu-orb, controlat cu ezetimib şi placebo, efectuat cu Repatha, cu o durată de 12 săptămâni, la care au participat 614 pacienţi cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă. Repatha, comparativ cu ezetimib şi placebo, a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12 (p < 0,001). Repatha a redus semnificativ CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 şi Lp(a) de la valoarea iniţială până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12, comparativ cu placebo şi ezetimib (p < 0,001) (a se vedea Tabelul 3).

Tabelul 3. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu ezetimib la pacienţii cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până la media valorilor din săptămânile 10 şi 12 (%, IÎ 95%)

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Raport % CT/ HDL-C	Raport % ApoB/ ApoA1
LAPLACE-2 (HDM) (grupurile de tratament asociat cu atorvastatină)	140 mg Q2W (N = 219)	-43[c] (-50, -37)	-34[c] (-39, -30)	-34[c] (-38, -30)	-23[c] (-26, -19)	-30[c] (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7[c] (4, 10)	-2 (-9, 5)	7[c] (4, 9)	-27[c] (-30, -23)	-38[c] (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46[c] (-51, -40)	-39[c] (-43, -34)	-40[c] (-44, -36)	-25[c] (-29, -22)	-33[c] (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8[c] (5, 12)	-8 (-21, 5)	7[c] (2, 11)	-30[c] (-34, -26)	-42[c] (-47, -38)
GAUSS-2 (intoleranţă la statine)	140 mg Q2W (N = 103)	-38[b] (-44, -33)	-32[b] (-36, -27)	-32[b] (-37, -27)	-24[b] (-28, -20)	-24[b] (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5[a] (2, 9)	-27[b] (-32, -23)	-35[b] (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39[b] (-44, -35)	-35[b] (-39, -31)	-35[b] (-40, -30)	-26[b] (-30, -23)	-25[b] (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30[b] (-35, -25)	-36[b] (-42, -31)
MENDEL-2 (tratament fără asocierea unei statine)	140 mg Q2W (N = 153)	-40[b] (-44, -37)	-36[b] (-39, -32)	-34[b] (-37, -30)	-25[b] (-28, -22)	-22[b] (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6[a] (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29[b] (-32, -26)	-35[b] (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41[b] (-44, -37)	-35[b] (-38, -33)	-35[b] (-38, -31)	-25[b] (-28, -23)	-20[b] (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4[a] (1, 7)	-28[b] (-31, -24)	-37[b] (-41, -32)

Abrevieri: Q2W = o dată la interval de două săptămâni, QM = o dată pe lună, HDM = hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă; [a] valoare p < 0,05 în comparaţie cu ezetimib, [b] valoare p < 0,001 în comparaţie cu ezetimib, [c] valoare nominală p < 0,001 în comparaţie cu ezetimib.

Eficacitate pe termen lung la pacienţii cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă

DESCARTES a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu durată de 52 săptămâni, la care au participat 901 pacienţi cu hiperlipidemie controlată doar prin dietă, sau tratament cu atorvastatină sau o asociere de atorvastatină şi ezetimib. Repatha, administrat în doze de 420 mg o dată pe lună, a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială la 52 de săptămâni, comparativ cu placebo (p < 0,001). Efectele tratamentului au continuat timp de 1 an, după cum reiese din reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C de la săptămâna 12 la săptămâna 52. Reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială la cea din săptămâna 52, comparativ cu placebo, nu a variat în funcţie de tratamentul hipolipemiant optimizat pentru reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C şi a riscului cardiovascular.

Repatha a redus semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG şi Lp(a) şi a crescut valoarea concentraţiilor plasmatice ale HDL-C şi ApoA1 în săptămâna 52, comparativ cu placebo (p < 0,001) (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu placebo la pacienţii cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până în săptămâna 52 (%, IÎ 95%)

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Raport % CT/ HDL-C	Raport % ApoB/ ApoA1
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59[b] (-64, -55)	-50[b] (-54, -46)	-44[b] (-48, -41)	-33[b] (-36, -31)	-22[b] (-26, -19)	-29[b] (-40, -18)	5[b] (3, 8)	-12[b] (-17, -6)	3[a] (1, 5)	-37[b] (-40, -34)	-46[b] (-50, -43)

Abrevieri: QM = o dată pe lună, [a] valoare nominală p < 0,001 în comparaţie cu placebo, [b] valoare p < 0,001 în comparaţie cu placebo.

Osler şi Osler-2 au fost două studii de extensie, deschise, controlate şi randomizate, care au evaluat pe termen lung siguranţa şi eficacitatea Repatha la pacienţii care au efectuat tratamentul complet în studiul original („părinte”). În fiecare studiu de extensie, pacienţii au fost randomizaţi în raport 2: 1 pentru a li se administra fie Repatha împreună cu tratamentul standard (grupul de tratament cu evolocumab) fie numai terapia standard (grupul de control) în timpul primului an de studiu. La sfârşitul primului an (săptămâna 52 în studiul Osler şi săptămâna 48 în studiul Osler-2), pacienţii au participat la perioada Repatha în care toţi pacienţii au utilizat în mod deschis Repatha timp de 4 ani (Osler) sau 2 ani (Osler-2).

În studiul Osler au fost incluşi un număr total de 1324 pacienţi. Administarea Repatha la doze de 420 mg o dată pe lună, a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială la valoarea din săptămânile 12 şi 52, comparativ cu grupul de control (p nominal < 0,001). Efectele tratamentului au continuat timp de 272 săptămâni, după cum reiese din reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C la săptămâna 12 din studiu iniţial până la săptămâna 260 din studiu de extensie în regim deschis. În studiul Osler-2 au fost incluşi un număr total de 3681 pacienţi. Repatha a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială la valoarea din săptămânile 12 şi 48, comparativ cu grupul de control (p nominal < 0,001). Efectele tratamentului s-au menţinut, după cum reiese din reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C din săptămâna 12 până la săptămâna 104 a studiului de extensie deschis. Repatha a redus semnificativ CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG şi Lp(a) şi a crescut concentraţiile plasmatice ale HDL-C şi ApoA1 de la momentul iniţial până la săptămâna 52 a studiului Osler şi săptămâna 48 a studiului Osler-2, comparativ cu grupul de control (p nominal < 0,001). Valorile concentraţiilor plasmatice ale LDL-C şi alţi parametri lipidici au revenit la valoarea iniţială în termen de 12 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu Repatha la începutul studiilor Osler sau Osler-2 fără dovezi de rebound.

TAUSSIG a fost un studiu de extensie cu durata de 5 ani, multicentric, deschis, care a evaluat eficacitatea şi siguranţa Repatha pe termen lung, ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiante la pacienţii cu hipercolesterolemie familială (FH) severă, inclusiv hipercolesterolemie familială homozigotă. În studiul TAUSSIG au fost incluşi un număr total de 194 pacienţi cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) şi 106 pacienţi cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Toţi pacienţii din studiu au fost trataţi iniţial cu Repatha în doze de 420 mg o dată pe lună, cu excepţia celor care efectuau afereză lipidică la momentul înrolării în studiu, la care tratamentul s-a început cu Repatha în doză de 420 mg la interval de două săptămâni. Frecvenţa administrării la pacienţii care nu efectuau afereză a putut fi crescută treptat până la 420 mg la interval de două săptămâni, în funcţie de răspunsul valorilor concentraţiilor plasmatice ale LDL-C şi a nivelelor de PCSK9. Utilizarea pe termen lung a Repatha a avut un efect terapeutic durabil, după cum reiese din reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C la pacienţii cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) (vezi Tabelul 5).

Modificările altor parametri lipidici (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C şi ApoB/ApoA1) au arătat, de asemenea, efectul durabil al administrării pe termen lung a medicamentului Repatha la pacienţii cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH).

Tabelul 5. Efectul tratamentului cu evolocumab asupra concentraţiilor plasmatice ale LDL-C la pacienţii cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) – media modificării procentuale de la valoarea iniţială până în săptămâna 216 a studiului de extensie deschis OLE (şi IÎ de 95% asociat)

Grupul de pacienţi (N)	OLE săptămâna 12 (n = 191)	OLE săptămâna 24 (n = 191)	OLE săptămâna 36 (n = 187)	OLE săptămâna 48 (n = 187)	OLE săptămâna 96 (n = 180)	OLE săptămâna 144 (n = 180)	OLE săptămâna 192 (n = 147)	OLE săptămâna 216 (n = 96)
FH severă (non-HoFH) (N = 194)	-54,9 (-57,4, -52,4)	-54,1 (-57,0, -51,3)	-54,7 (-57,4, -52,0)	-56,9 (-59,7, -54,1)	-53,3 (-56,9, -49,7)	-53,5 (-56,7, -50,2)	-48,3 (-52,9, -43,7)	-47,2 (-52,8, -41,5)

Abrevieri: OLE = studiul de extensie deschis, N = numărul pacienţilor evaluabili (N) şi pacienţii cu valori ale concentraţiilor plasmatice ale LDL-C observate la vizita programată specific (n) în cadrul setului de analiză finală (non-HoFH) pentru hipercolesterolemia familială severă.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale heterozigote la copii şi adolescenţi

HAUSER-RCT a fost un studiu randomizat, multicentric, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, derulat pe o perioadă de 24 de săptămâni, cu 158 de copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 10 şi < 18 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă. Pacienţilor li s-a cerut să urmeze o dietă săracă în grăsimi, iar aceştia trebuie să fi primit tratament hipolipemiant optimizat anterior (doză optimă de statine, fără a necesita creşterea dozei). Pacienţii înscrişi au fost randomizaţi în raport de 2:1 pentru a primi 420 mg de Repatha sau placebo subcutanat o dată pe lună timp de 24 de săptămâni.

Criteriul primar de evaluare finală privind eficacitatea în cadrul acestui studiu a fost reprezentat de modificarea procentului începând de la momentul iniţial şi până în săptămâna 24 privind LDL-C. Diferenţa dintre Repatha şi placebo privind modificarea procentuală medie a LDL-C începând de la momentul iniţial şi până în săptămâna 24 a fost de 38% (IÎ 95%: 45%, 31%; p < 0,0001). Reducerea medie estimată prin metoda celor mai mici pătrate (eroare standard, SE) (p < 0,0001) a LDL-C începând de la momentul iniţial şi până în săptămâna 24 a fost de 44% (2%) în grupul cu Repatha şi 6% (3%) în grupul cu placebo. Valorile medii absolute ale LDL-C în săptămâna 24 au fost de 104 mg/dl în grupul cu Repatha şi 172 mg/dl în grupul cu placebo. Reducerile de LDL-C s-au observat pe baza primei evaluări de după momentul iniţial, în săptămâna 12, şi s-au menţinut pe parcursul întregului studiu.

Criteriul secundar de evaluare finală în cadrul acestui studiu a fost reprezentat de modificarea procentuală medie începând cu momentul iniţial şi până în săptămânile 22 şi 24 în ceea ce priveşte LDL-C, unde săptămâna 22 reflectă valoarea maximă, iar săptămâna 24 valoarea minimă a intervalului de administrare subcutanată a dozei o dată pe lună şi oferă informaţii privind efectul mediu în timp al tratamentului cu Repatha pe durata întregului interval de dozare. Diferenţa medie estimată prin metoda celor mai mici pătrate între Repatha şi placebo privind modificarea procentuală medie a LDL-C începând cu momentul iniţial şi până în săptămânile 22 şi 24 a fost de 42% (IÎ 95%: 48%, 36%; p < 0,0001). Pentru rezultate suplimentare, vezi tabelul 6.

Tabelul 6. Efectele tratamentului cu Repatha, comparativ cu placebo, la copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până în săptămâna 24 (%, IÎ 95%)

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	Raport CT/HDL-C (%)	Raport ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (copii şi adolescenţi cu HeFH)	420 mg QM (N = 104)	-38,3 (-45,5; -31,1)	-35,0 (-41,8; -28,3)	-32,5 (-38,8; -26,1)	-30,3 (-36,4; -24,2)	-36,4 (-43,0; -29,8)

QM = o dată pe lună (subcutanat); IÎ = interval de încredere; LDL-C = colesterol lipoproteic cu densitate mică; HDL-C = colesterol lipoproteic cu densitate mare; ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1; CT = colesterol total
Toate valorile ajustate p < 0,0001
N = numărul de pacienţi randomizaţi şi cărora li s-a administrat doza în cadrul setului complet de analize.

HAUSER-OLE a fost un studiu deschis, cu un singur braţ, multicentric, pe o durată de 80 de săptămâni pentru a evalua Repatha la 150 de copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani cu HeFH transferaţi din HAUSER-RCT şi la 13 pacienţi *de novo* copii şi adolescenţi cu HoHF. Pacienţii trebuie să fi urmat o dietă săracă în grăsimi şi să fi primit tratament hipolipemiant optimizat anterior. Toţi pacienţii HeFH din cadrul studiului au primit 420 mg Repatha administrat subcutanat o dată pe lună (durata medie de expunere: 18,4 luni). Modificările procentuale medii (SE) ale LDL-C calculate începând cu valoarea iniţială au fost: -44,4% (1,7%) în săptămâna 12, -41,0% (2,1%) în săptămâna 48 şi -35,2% (2,5%) în săptămâna 80.

Modificarea procentuală medie (SE) începând cu valoarea iniţială şi până în săptămâna 80 privind alte criterii finale referitoare la lipide au fost: -32,1% (2,3%) non-HDL-C, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) raportul CT/HDL-C, -30,3% (2,2%) raportul ApoB/ApoA1 şi -24,9% (1,9%) TC.

Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote

TESLA a fost un studiu internaţional multicentric, randomizat dublu -orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 49 pacienţi cu hipercolesterolemie familială homozigotă, cu vârste cuprinse între 12 şi 65 de ani. Administrarea Repatha, în doze de 420 mg o dată pe lună, ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu terapie cu statine sau chelatori de acizi biliari), a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C şi ApoB în săptămâna 12, comparativ cu placebo (p < 0,001) (vezi Tabelul 7). De asemenea, modificările altor parametri lipidici (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C şi ApoB/ApoA1) au demonstrat efectul administrării Repatha la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Tabelul 7. Efectele tratamentului cu evolocumab, comparativ cu placebo, la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până în săptămâna 12 (%, IÎ 95%)

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Raport % CT/ HDL-C	Raport % ApoB/ ApoA1
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32[b] (-45, -19)	-30[a] (-42, -18)	-23[b] (-35, -11)	-27[a] (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26[a] (-38, -14)	-28[a] (-39, -17)

Abrevieri: HoFH = hipercolesterolemie familială homozigotă, QM = o dată pe lună, [a] valoare nominală p < 0,001 în comparaţie cu placebo, [b] valoare p < 0,001 în comparaţie cu placebo.

Eficacitatea pe termen lung în hipercolesterolemia familială homozigotă

În cadrul studiului TAUSSIG, utilizarea pe termen lung a Repatha a avut un efect terapeutic durabil, după cum reiese din reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C de aproximativ 20 la 30% la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă şi care nu efectuau afereză şi de aproximativ 10 la 30% la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă care efectuau afereză (vezi tabelul 8). De asemenea, modificările altor parametri lipidici (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C şi ApoB /ApoA1) au demostrat efectul durabil al administrării Repatha pe termen lung la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Reducerile LDL-C şi modificările altor parametri lipidici la 14 pacienţi adolescenţi (cu vârsta ≥ 12 şi < 18 ani) cu hipercolesterolemie familiala homozigotă sunt comparabile cu cele observate în populaţia generală a pacienţilor cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Tabelul 8. Efectul tratamentului cu evolocumab asupra concentraţiilor plasmatice ale LDL-C la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă – modificare procentuală medie de la valoarea iniţială până în săptămâna 216 a studiului de extensie deschis OLE (şi IÎ de 95% asociat)

Grupul de pacienţi (N)	OLE săptămâna 12	OLE săptămâna 24	OLE săptămâna 36	OLE săptămâna 48	OLE săptămâna 96	OLE săptămâna 144	OLE săptămâna 192	OLE săptămâna 216
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Pacienţi care nu efectuau afereză (N = 72)	-22,7 (-28,1, -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1, -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4, -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8, -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0, -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9, -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9, -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5, -14,2) (n = 50)

Grupul de pacienţi (N)	OLE săptămâna 12	OLE săptămâna 24	OLE săptămâna 36	OLE săptămâna 48	OLE săptămâna 96	OLE săptămâna 144	OLE săptămâna 192	OLE săptămâna 216
Pacienţi care efectuau afereză (N = 34)	-18,1 (-28,1, -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0, 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9, -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5, -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6, -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1, -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2, 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4, 4,6) (n = 18)

Abrevieri: OLE = studiul de extensie deschis, N (n) = numărul pacienţilor evaluabili (N) şi pacienţi cu valori ale concentraţiilor plasmatice ale LDL observate la vizita programată specific (n) în cadrul setului de analiză finală pentru hipercolesterolemia familială homozigotă.

HAUSER-OLE a fost un studiu deschis, cu un singur braţ, multicentric, pe o durată de 80 de săptămâni, derulat la 12 subiecţi HoFH pentru a evalua siguranţa, tolerabilitatea şi eficacitatea Repatha privind reducerea de LDL-C la copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 10 şi < 18 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Pacienţii trebuie să fi urmat o dietă săracă în grăsimi şi să fi primit tratament hipolipemiant optimizat anterior. Toţi pacienţii din cadrul studiului au primit 420 mg Repatha administrat subcutanat o dată pe lună. LDL-C mediu (S1, S3) la momentul iniţial a fost de 398 (343, 475) mg/dl. Modificarea procentuală medie (S1, S3) a LDL-C începând cu momentul iniţial şi până în săptămâna 80 a fost de -14% (-41, 4). Reducerile valorii LDL-C au fost observate pe baza primei evaluări în săptămâna 12 şi s-au menţinut pe durata întregului studiu, reducerile medii (S1, S3) variind de la 12% (-3, 32) la 15% (-4, 39). Pentru rezultate suplimentare, vezi tabelul 9.

Tabelul 9. Efectele tratamentului cu evolocumab, comparativ cu placebo, la pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă – modificare procentuală medie (S1, S3) de la valoarea iniţială până în săptămâna 80

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	Raport CT/HDL-C (%)	Raport ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (copii şi adolescenţi cu HoFH)	420 mg QM (N = 12)	-14,3 (-40,6; 3,5)	-13 (-40,7; 2,7)	-19,1 (-33,3; 11,6)	-3,7 (-41,6; 7,6)	-3 (-35,7; 9,3)

QM = o dată pe lună (subcutanat); LDL-C = colesterol lipoproteic cu densitate mică; HDL-C = colesterol lipoproteic cu densitate mare; ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1; CT = colesterol total
N = numărul de pacienţi randomizaţi şi cărora li s-a administrat doza în cadrul setului de analize interimare.

Efect asupra plăcii de ateroscleroză

Efectele dozei de 420 mg de Repatha administrată o dată pe lună asupra plăcii de ateroscleroză, măsurate prin ecografie intravasculară (*intravascular ultrasound, IVUS*) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 78 de săptămâni, la 968 de pacienţi cu boală coronariană deja trataţi prin terapie optimizată cu statine în doze stabile. Repatha a determinat atât reducerea volumului procentual al plăcii de aterom (*percent atheroma volume, PAV*; 1,01% [IÎ 95% 0,64, 1,38], p < 0,0001), cât şi a volumului total al plăcii de aterom (*total atheroma volume, TAV*; 4,89 mm^3 [IÎ 95% 2,53, 7,25], p < 0,0001) comparativ cu placebo. Regresia aterosclerozei a fost observată la 64,3% (IÎ 95% 59,6, 68,7) şi la 47,3% (IÎ 95% 42,6, 52,0) dintre pacienţii cărora li s-a administrat Repatha sau, respectiv, placebo, la evaluarea în funcţie de PAV. Atunci când a fost evaluată pe baza TAV, regresia aterosclerozei a fost observată la 61,5% (IÎ 95% 56,7, 66,0) şi la 48,9% (IÎ 95% 44,2, 53,7) dintre pacienţii la care s-a administrat Repatha sau, respectiv, placebo. Studiul nu a investigat corelaţia dintre regresia aterosclerozei şi evenimentele cardiovasculare.

Efectul asupra morfologiei plăcilor aterosclerotice coronariene

Efectele dozei de 420 mg de Repatha administrată o dată pe lună asupra plăcilor aterosclerotice coronariene, analizate prin tomografie în coerenţă optică (*optical coherence tomography, OCT*), au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni, care a inclus pacienţi adulţi în tratament cu statină în doza maximă tolerată, la care

administrarea de Repatha 420 mg s-a iniţiat în decurs de 7 zile de la apariţia unui sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST (*non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEACS*) în tratament cu statină în doza maximă tolerată. În ceea ce priveşte criteriul primar de evaluare finală constând în modificarea absolută a valorii minime a grosimii capsulei fibroase (*fibrous cap thickness, FCT*) la nivelul unui segment arterial corespunzător, de la valoarea iniţială, media determinată prin metoda celor mai mici pătrate (*least squares, LS*) (IÎ 95%) a crescut faţă de valoarea iniţială cu 42,7 µm (32,4, 53,1) în grupul cu Repatha, respectiv cu 21,5 µm (10,9, 32,1) în grupul cu placebo, cu 21,2 µm (4,7, 37,7) mai mult comparativ cu placebo (p = 0,015; diferenţă de 38% (p = 0,041)). Constatările secundare raportate indică diferenţe între tratamente, inclusiv modificarea valorii medii minime a FCT (creştere de 32,5 µm (12,7, 52,4); p = 0,016) şi modificarea absolută a valorii maxime a arcului lipidic (-26° (-49,6, -2,4); p = 0,041).

Reducerea riscului cardiovascular la pacienții adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită

Studiul privind efectele Repatha (FOURIER) a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, bazat pe evenimente, derulat la 27564 de subiecţi cu vârsta cuprinsă între 40 şi 86 de ani (vârsta medie de 62,5 ani) cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită; o proporţie de 81% aveau în antecedente un IM, 19% aveau în antecedente un AVC şi 13%, boală arterială periferică. Mai mult de 99% dintre pacienţi erau sub terapie de intensitate moderată până la ridicată cu statine şi cel puţin un alt medicament pentru afecţiuni cardiovasculare, cum ar fi antiagregante plachetare, beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei; valoarea iniţială mediană (Q1, Q3) a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C a fost de 2,4 mmol/l (2,1, 2,8). Riscul absolut de evenimente cardiovasculare a fost echilibrat între grupurile de tratament, toţi pacienţii având, în afara evenimentului de referinţă, cel puţin 1 factor de risc major sau 2 factori de risc minor pentru evenimente cardiovasculare; 80% aveau hipertensiune arterială, 36% diabet zaharat şi 28% erau persoane care fumau zilnic. Pacienţii au fost randomizaţi în proporţie de 1:1 fie la tratament cu Repatha (în doză de 140 mg la intervale de două săptămâni sau de 420 mg o dată pe lună) fie la placebo corespunzător, durata medie a monitorizării pacienţilor fiind de 26 luni.

Pe parcursul întregului studiu s-a observat o reducere substanţială a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C, obţinându-se valori mediane ale LDL-C cuprinse între of 0,8 şi 0,9 mmol/l la fiecare evaluare; 25% dintre pacienţi au obţinut o concentraţie plasmatică a LDL-C mai mică de 0,5 mmol/l. Deşi s-au obţinut valori LDL-C foarte scăzute, nu au fost observate probleme noi privind siguranţa (vezi pct. 4.8); frecvenţele cazurilor de diabet zaharat instalat recent şi a evenimentelor de afectare cognitivă au fost comparabile între pacienţii care au obţinut valori ale concentraţiilor plasmatice ale LDL-C < 0,65 mmol/l şi cei cu valori mai mari ale LDL-C.

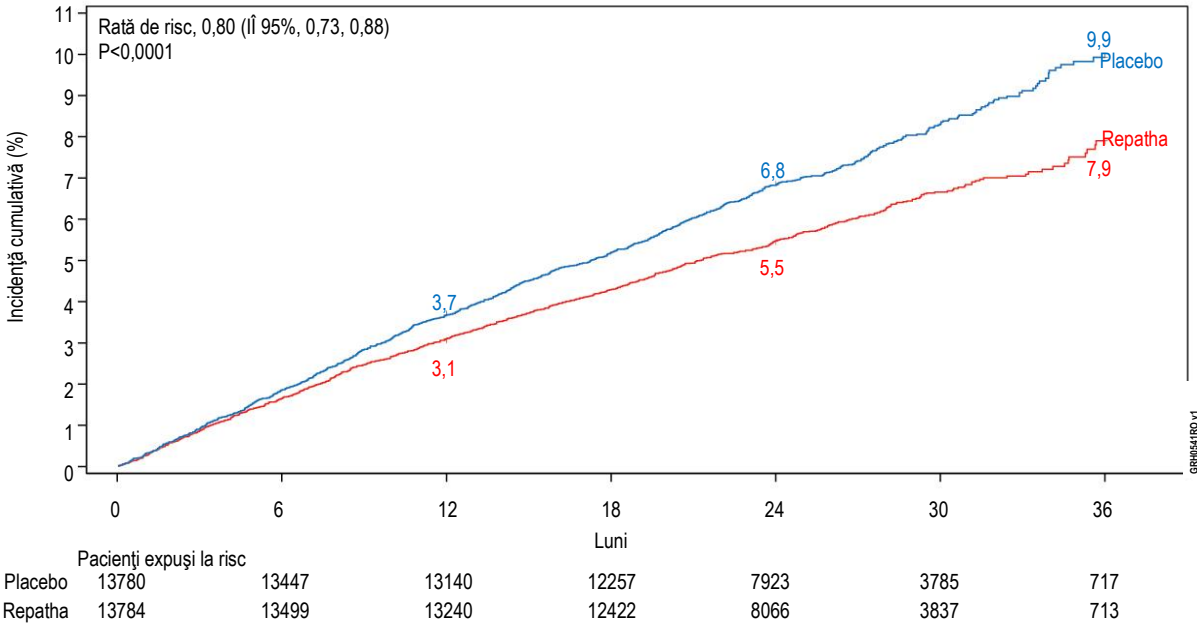
Repatha a redus semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare, definite colectiv prin timpul până la primul deces de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral, procedură de revascularizare coronariană sau spitalizare pentru angină instabilă (vezi Tabelul 10); curbele Kaplan-Meier pentru criteriul compus de evaluare final principal şi criteriile de evaluare finale secundare s-au delimitat la aproximativ 5 luni (vezi figura 1 pentru evenimentele cardiace adverse majore [*major adverse cardiac events, MACE*] în decurs de 3 ani, reprezentate prin curba Kaplan-Meier). Riscul relativ de apariţie a MACE (deces de cauză CV, IM sau accident vascular cerebral) a fost semmnificativ redus cu 20%. Efectul tratamentului a fost consecvent la nivelul tuturor subgrupurilor (în funcţiede vârstă, tipul bolii, valorile LDL-C iniţiale, intensitatea terapiei cu statine la înrolare, utilizarea ezetimib şi diabetul zaharat) şi a fost determinat de reducerea riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral şi intervenţie de revascularizare coronariană; nu s-a înregistrat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte efectul asupra mortalităţii cardiovasculare sau mortalităţii de orice cauză, însă studiul nu a fost proiectat pentru a detecta o astfel de diferenţă.

Tabelul 10. Efectul evolocumab asupra evenimentelor cardiovasculare majore

	Placebo (N = 13780) n (%)	Evolocumab (N = 13784) n (%)	Rata de Risc[a] (IÎ95%)	Valoare p[b]
MACE+ (compuse din MACE, revascularizare coronariană sau spitalizare pentru angina instabilă)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (compuse din deces de cauză CV, IM, sau AVC)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Deces de cauză cardiovasculară	240 (1,74)	251 (1.82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Mortalitate de orice cauză	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Infarct miocardic (letal/neletal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001[c]
AVC (letal/neletal)[d]	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101[c]
Revascularizare coronariană	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001[c]
Spitalizare pentru angină instabilă[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

[a] Pe baza unui model Cox stratificat în funcţie de factorii de stratificare a randomizării colectaţi prin Sistemul interactiv cu răspuns vocal (IVRS).
[b] Test log rank bilateral, stratificat în funcţie de factorii de stratificare a randomizării colectaţi prin sistemul IVRS.
[c] Semnificaţie nominală.
[d] Efectul tratamentului asupra accidentului vascular cerebral a fost determinat de reducerea riscului de accident vascular cerebral ischemic; nu a existat niciun efect asupra accidentului vascular cerebral hemoragic sau nedeterminat.
[e] Măsurarea timpului până la spitalizare pentru angină instabilă s-a făcut *ad-hoc*.

Figura 1. Timpul până la apariţia MACE (compuse din deces de cauză CV, IM sau AVC); curba Kaplan-Meier pe 3 ani



FOURIER-OLE (studiul 1 şi studiul 2) a constat din două studii de extensie deschise, cu un singur braţ, multicentrice, pentru evaluarea siguranţei, tolerabilităţii şi eficacităţii Repatha pe termen lung la pacienţii cu boală cardiovasculară stabilită care au încheiat studiul FOURIER. Pacienţilor înrolaţi li s-a administrat Repatha 140 mg la interval de 2 săptămâni sau 420 mg o dată pe lună, timp de aproximativ 5 ani şi au continuat tratamentul de fond cu statine de intensitate moderată (22,2%) sau crescută (74,8%). Dintre cei 5 031 de pacienţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză de Repatha în studiul 1, la 2 499 de pacienţi s-a administrat Repatha şi la 2 532 de pacienţi s-a administrat placebo în cadrul studiului FOURIER. Dintre cei 1 599 de pacienţi cărora li s-a administrat cel puţin o doză de Repatha

în studiul 2, la 854 de pacienţi s-a administrat Repatha şi la 745 de pacienţi s-a administrat placebo în cadrul studiului FOURIER. La încheierea studiului 1 şi a studiului 2, pacienţii randomizaţi cărora li s-a administrat Repatha în studiul FOURIER au avut o durată totală de expunere la Repatha de până la 8,4 ani (mediana de 85,4 luni) şi de 8,0 ani (mediana de 80,2 luni), iar pacienţii randomizaţi pentru administrarea de placebo au avut o durată totală de expunere la Repatha de până la 5,25 de ani (mediana de 60,0 luni) şi, respectiv, de 4,9 ani (mediana de 55,1 luni).

În studiul 1 şi studiul 2 combinate, 72,4% (n = 4 802) dintre pacienţi au obţinut cele mai scăzute concentraţii plasmatice ale LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) după momentul iniţial, 87,0% (n = 5 765) din pacienţi au obţinut concentraţii plasmatice ale LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), iar 11,9% (n = 792) din pacienţi au obţinut concentraţii plasmatice totale ale LDL-C ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) după momentul iniţial. Dintre pacienţii care au obţinut concentraţii plasmatice scăzute ale LDL-C (< 25 mg/dl sau < 40 mg/dl) după momentul iniţial, incidenţele globale ale evenimentelor adverse apărute la pacienţi ca urmare a tratamentului au fost de 80,0% la pacienţi care au obţinut concentraţii plasmatice ale LDL-C < 25 mg/dl şi de 82,7% la pacienți care au obţinut concentraţii plasmatice ale LDL-C < 40 mg/dl, comparativ cu 85,0% la pacienți cu concentraţii plasmatice ale LDL-C ≥ 40 mg/dl. Incidenţele globale ale evenimentelor adverse grave apărute la pacienţi ca urmare a tratamentului au fost de 37,7% la pacienţi care au obţinut concentraţii plasmatice ale LDL-C < 25 mg/dl şi de 40,0% la pacienți care au obţinut concentraţii plasmatice ale LDL-C < 40 mg/dl, comparativ cu 41,5% la pacienți cu concentraţii plasmatice ale LDL-C ≥ 40 mg/dl.

Reducerea procentuală medie faţă de momentul iniţial privind concentraţiile plasmatice ale LDC-C s-a menţinut stabilă pe durata studiului OLE, în intervalul de la 53,4% la 59,1% pentru studiul 1 şi de la 62,5% la 67,2% pentru studiul 2, indiferent de grupul original de tratament randomizat al pacientului în cadrul studiului FOURIER. Aceasta pare a indica o rată a incidenţei numeric mai mică în rândul subiecţilor în ceea ce priveşte criteriile de evaluare finale cardiovasculare exploratorii adjudecate compuse din deces din cauză cardiovasculară, infarct miocardic şi accident vascular cerebral pentru pacienţii cărora li s-a administrat Repatha şi în studiul FOURIER, precum şi în studiile FOURIER-OLE, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo în studiul FOURIER şi Repatha în studiile FOURIER-OLE.

În general, nu s-au identificat constatări noi privind siguranţa în aceste studii.

<u>Efectul asupra concentraţiilor plasmatice ale LDL-C în timpul fazei acute a sindroamelor coronariene acute (SCA)</u>

EVOPACS a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, într-o singură ţară, care s-a desfăşurat pe parcursul a 8 săptămâni şi a inclus 308 pacienţi cu SCA la care s-a iniţiat tratamentul cu evolocumab în spital în decurs de 24 până la 72 de ore de la prezentare.

Dacă pacienţii nu urmau un tratament cu o statină sau urmau un tratament cu o statină alta decât atorvastatina 40 mg înainte de screening, acesta a fost întrerupt şi s-a iniţiat tratamentul cu atorvastatină 40 mg o dată pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcţie de centrul de studiu şi prezenţa tratamentului stabil cu statine în decurs de ≥ 4 săptămâni înainte de înscriere. Majoritatea subiecţilor (241 [78%]) nu au urmat un tratament stabil cu statină timp de ≥ 4 săptămâni înainte de screening şi majoritatea (235 [76%]) nu luau o statină la momentul iniţial. Până în săptămâna 4, 281 (97%) de subiecţi au primit statine de intensitate ridicată. Evolocumab, administrat în doze de 420 mg o dată pe lună, a redus semnificativ concentraţiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea iniţială până în săptămâna 8, comparativ cu placebo (p < 0,001). Reducerea medie (DS) a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C calculate de la valoarea iniţială în săptămâna 8 a fost de 77,1% (15,8%) în grupul cu evolocumab și de 35,4% (26,6%) în grupul cu placebo, cu o diferenţă medie estimată prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%) de 40,7% (36,2%, 45,2%). Valoarea iniţială a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C a fost de 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) în grupul cu evolocumab şi de 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) în grupul cu placebo. Reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C în acest studiu a fost în concordanţă cu studiile anterioare în care evolocumab a fost adăugat la tratamentul hipolipemiant stabil, după cum reiese din nivelurile concentraţiilor plasmatice ale LDL-C din timpul tratamentului în săptămâna 8 din cadrul acestui studiu (ceea ce reflectă efectul de stare de echilibru al

statinei de intensitate ridicată în ambele braţe de tratament) de 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) şi de 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) în grupurile de tratament cu evolocumab plus atorvastatină şi, respectiv, cu placebo plus atorvastatină.

Efectele evolocumabului la acest grup de pacienţi au fost în concordanţă cu cele observate în studiile anterioare din programul de dezvoltare clinică a evolocumabului şi nu s-au observat probleme de siguranţă noi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea subcutanată a unei singure doze de evolocumab 140 mg sau 420 mg la adulţi sănătoşi, mediana concentraţiilor plasmatice maxime s-a obţinut în 3-4 zile. Administrarea subcutanată a unei singure doze de 140 mg a determinat o C_{max} medie (deviaţie standard=DS) de 13,0 (10,4) µg/ml şi o $ASC_{0\text{ - ultima valoare măsurabilă}}$ medie (DS) de 96,5 (78,7) zi • µg/ml. Administrarea subcutanată a unei singure doze de 420 mg a determinat o C_{max} medie (DS) de 46,0 (17,2) µg/ml şi o $ASC_{0\text{ - ultima valoare măsurabilă}}$ medie (DS) de 842 (333) zi•µg/ml. Administrarea subcutanată a trei doze subcutanate de 140 mg a fost bioechivalentă cu utilizarea subcutanată a unei singure doze de 420 mg. Pe baza modelelor farmacocinetice, s-a stabilit că biodisponibilitatea absolută după administrare SC a fost de 72%.

S-a estimat că după administrarea intravenoasă a unei doze unice de evolocumab 420 mg volumul de distribuţie mediu (DS) la starea de echilibru a fost de 3,3 (0,5) l, sugerând că evolocumab are o distribuţie tisulară limitată.

Metabolizare

Evolocumab are în compoziţie doar aminoacizi şi carbohidraţi, similar cu imunoglobulinele naturale şi este puţin probabil să fie eliminat prin mecanisme metabolice hepatice. Se anticipează ca metabolizarea şi eliminarea medicamentului să urmeze căile de metabolizare ale imunoglobulinelor, care sunt degradate în peptide mici şi aminoacizi simpli.

Eliminare

S-a estimat că evolocumab are un timp de înjumătăţire plasmatică efectiv cuprins între 11 şi 17 de zile.

La pacienţii cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, cărora li se adminstrează în asociere doze mari de statine, expunerea sistemică la evolocumab a fost uşor mai mică decât la subiecţii care au utilizat doze mici până la moderate de statine (raportul $ASC_{0\text{ - ultima valoare măsurabilă}}$ 0,74 [IÎ 90% 0,29; 1,9]). Creşterea cu aproximativ 20% a clearance-ului este determinată parţial de statine, care cresc concentraţia PCSK9, dar nu influenţează în mod negativ efectul farmacodinamic al evolocumabului asupra lipidelor. Analiza farmacocinetică a populaţiei a stabilit că nu au existat diferenţe semnificative ale concentraţiilor plasmatice de evolocumab la pacienţii cu hipercolesterolemie (hipercolesterolemie non- familială sau familială) care au utilizat statine ca terapie asociată.

Liniaritate/non-liniaritate

S-a estimat că, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 420 mg, clearance-ul sistemic mediu (DS) a fost de 12 (2) ml/oră. În studiile clinice cu administrare subcutanată repetată timp de 12 săptămâni, s-au observat creşteri ale expunerii proporţionale cu doza la doze de evolocumab de 140 mg şi mai mari. S-a observat o acumulare aproximativ dublă sau triplă în ceea ce priveşte concentraţiile plasmatice minime (C_{min} [DS] 7,21 [6,6]) după administrarea dozei de 140 mg la interval de două săptămâni sau a dozei de 420 mg o dată pe lună (C_{min} [DS] 11,2 [10,8]) şi concentraţiile plasmatice minime s-au apropiat de starea de echilibru după 12 săptămâni de tratament.

Nu s-au observat modificări dependente de timp ale concentraţiilor plasmatice pe o perioadă de 124 săptămâni.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei. Datele din studiile clinice efectuate cu evolocumab nu au relevat diferenţe în farmacocinetica evolocumabului la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată comparativ cu pacienţii fără insuficienţă renală.

Într-un studiu clinic efectuat la 18 pacienţi cu funcţie renală normală (rata estimată a filtrării glomerulare [RFGe] ≥ 90 ml/minut sau 1,73 m^2, n = 6), insuficienţă renală severă (RFGe între 15 şi 29 ml/minut sau 1,73 m^2, n = 6) sau boală renală în stadiu terminal (BRST) care primesc hemodializă (n = 6), expunerea la evolocumab evaluată pe baza C_{max} după o singură doză subcutanată de 140 mg a scăzut cu 30% la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu 45% la pacienţii cu BRST care primesc hemodializă. Expunerea, evaluată pe baza $ASC_{0 - \text{ultima valoare măsurabilă}}$, a scăzut cu aproximativ 24% la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi cu aproximativ 45% la pacienţii cu BRST care primesc hemodializă. Mecanismul exact al diferenţelor farmacocinetice este necunoscut; totuşi, diferenţele de greutate corporală nu ar putea explica aceste diferenţe. La interpretarea rezultatelor, trebuie luaţi în considerare unii factori, printre care dimensiunea redusă a probei şi gradul mare de variabilitate de la un subiect la altul. Farmacodinamica şi siguranţa evolocumab la pacienţii cu insuficienţă renală severă şi BRST au fost similare cu cele observate la pacienţii cu funcţie renală normală şi nu au existat diferenţe semnificative clinic în reducerea concentraţiilor plasmatice ale LDL-C. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal care primesc hemodializă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasa A clasificarea Child-Pugh). La 8 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară, 8 pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată şi 8 subiecţi sănătoşi a fost studiată administrarea subcutanată a dozelor de evolocumab de 140 mg, în doză unică. S-a constatat că expunerea la evolocumab a fost cu aproximativ 40 - 50% mai mică, comparativ cu subiecţii sănătoşi. Cu toate acestea, s-a observat că valorile iniţiale ale PCSK9 şi gradul şi evoluţia temporală a neutralizării PCSK9 au fost similare la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată şi la voluntarii sănătoşi. Acest lucru a dus la o evoluţie în timp şi o amploare a reducerii absolute a concentraţiile plasmatice ale LDL-C într-o măsură similară. Evolocumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C clasificarea Child-Pugh) (vezi pct 4.4).

Greutate corporală

Greutatea corporală a fost o covariabilă semnificativă a analizei farmacocinetice populaţionale, care a influenţat concentraţiile plasmatice minime de evolocumab, fără a exista însă un impact asupra reducerii concentraţiilor plasmatice ale LDL-C. După administrarea repetată subcutanată a dozei de 140 mg la interval de 2 săptămâni, concentraţiile plasmatice minime obţinute la săptămâna 12 au fost cu 147% mai mari şi, respectiv, 70% mai mici la subiecţii cu greutate de 69 kg şi, respectiv, 93 kg, comparativ cu concentraţiile plasmatice minime obţinute la un subiect cu o greutate tipică de 81 kg. Un impact mai mic al greutăţii corporale a fost observat în cazul administrării subcutanate a evolocumabului în doze lunare repetate de 420 mg.

Alte grupe speciale de pacienţi

Analiza farmacocinetică populaţională sugerează că nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă, rasă sau sex. Farmacocinetica evolocumabului a fost influenţată de greutatea corporală, dar nu s-a observat niciun efect notabil asupra reducerii concentraţiilor plasmatice ale LDL-C. Ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de greutatea corporală.

Proprietăţile farmacocinetice ale Repatha au fost evaluate la 103 copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 10 şi < 18 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HAUSER-RCT). Ca urmare a administrării subcutanate a 420 mg Repatha o dată pe lună, valorile minime medii ale concentraţiilor serice (SD) au fost de 22,4 (14,7) mcg/ml, 64,9 (34,4) mcg/ml şi, respectiv, 25,8 (19,2) mcg/ml în săptămâna 12, săptămâna 22 şi, respectiv, săptămâna 24. Proprietăţile farmacocinetice ale Repatha au fost evaluate la 12 copii şi adolescenţi cu vârsta ≥ 10 şi < 18 ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HAUSER-OLE). Ca urmare a administrării subcutanate a 420 mg Repatha o dată pe lună, valorile minime medii ale concentraţiilor serice (SD) au fost de 20,3 (14,6) mcg/ml şi, respectiv, 17,6 (28,6) mcg/ml în săptămâna 12 şi, respectiv, săptămâna 80.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Evolocumab nu a fost carcinogen la hamsteri la expuneri cu mult mai mari decât cele obţinute la pacienţii la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună. Nu a fost evaluat potenţialul mutagen al evolocumabului.

La hamsterii şi maimuţele *cynomolgus* cu valori ale expunerii cu mult mai mari decât cele obţinute la pacienţii la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună, nu s-au observat efecte asupra fertilităţii la masculi sau femele.

La maimuţele *cynomolgus* cu valori ale expunerii cu mult mai mari decât cele obţinute la pacienţii la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună, nu s-au observat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale şi postnatale (până la 6 luni).

În afară de un Răspuns imun (formare de anticorpi) dependent de celulele T redus la maimuţele *cynomolgus* imunizate cu hemocianina de Limulus (KLH - keyhole limpet haemocyanin) după 3 luni de tratament cu evolocumab, nu s-au observat reacţii adverse la hamsteri (până la 3 luni) sau maimuţe *cynomolgus* (până la 6 luni) cu valori ale expunerii cu mult mai mari decât cele obţinute la pacienţii la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună. În aceste studii a fost observat efectul farmacologic intenţionat anticipat, de scădere a concentraţiilor plasmatice ale LDL-C şi a colesterolului total fiind reversibil după întreruperea tratamentului.

În cazul administrării asociate cu rosuvastatină timp de 3 luni, nu s-au observat reacţii adverse la maimuţele *cynomolgus* cu valori ale expunerii cu mult mai mari decât cele obţinute la pacienţii la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună. Reducerile concentraţiilor plasmatice de LDL-C şi colesterolului total au fost mai pronunţate decât cele observate anterior în cazul monoterapiei cu evolocumab, reducerile fiind reversibile după întreruperea tratamentului.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Prolină
Acid acetic glacial
Polisorbat 80
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilităţi

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

3 ani.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

3 ani.

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

2 ani.

Dacă se scoate din frigider, Repatha poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C), în ambalajul original şi trebuie utilizat în decurs de o lună.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

A se păstra în cutie pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Un ml soluţie într-o seringă preumplută din sticlă tip I cu ac din oţel inoxidabil de mărimea 27.

Capacul acului de la seringa preumplută conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex, vezi pct. 4.4).

Mărimi de ambalaj: Cutie cu o seringă preumplută.

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

Un ml soluţie într-un pen preumplut de unică utilizare din sticlă tip I cu ac din oţel inoxidabil de mărimea 27.

Capacul acului de la penul preumplut conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex) (vezi pct. 4.4).

Mărimi de ambalaj: Cutie cu unul, două, trei penuri preumplute sau ambalaj multiplu care conţine 6 (3 ambalaje de 2) penuri preumplute.

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

Soluţie 3,5 ml în cartuş de unică utilizare din polimer olefină ciclică cu perete despărţitor din elastomer şi piston, ca materiale care au contact cu medicamentul, şi capac din răşină. Cartuşul preumplut este asamblat cu o componentă cu şurub telescopic. Ambalajul în care se găseşte cartuşul asamblat conţine şi un dispozitiv de administrare. Sistemul prin care circulă soluţia din cadrul dispozitivului de administrare este confecţionat din oţel inoxidabil şi clorură de polivinil non-DEHP, cu ac din oţel inoxidabil de mărimea 29. Dispozitivul de administrare conţine baterii din oxid de argint-zinc şi include un plasture adeziv din folie de poliester cu adeziv din acrilat. Dispozitivul de administrare este conceput pentru utilizarea numai cu cartuşul preumplut de 3,5 ml furnizat.

Mărimi de ambalaj: Cutii cu un cartuş/mini-dozator automat sau ambalaje multiple cu trei (3x1) cartuşe/mini-dozatoare automate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluţia trebuie inspectată vizual. Soluţia nu trebuie administrată în cazul în care conţine particule, sau dacă este opalescentă sau prezintă modificări de culoare. Pentru a evita disconfortul la locul injectării, medicamentul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de administrare. Trebuie injectat tot conţinutul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

EU/1/15/1016/001 – 1 seringă preumplută

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut

EU/1/15/1016/002 - 1 pen preumplut
EU/1/15/1016/003 - 2 penuri preumplute
EU/1/15/1016/004 - 3 penuri preumplute
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) penuri preumplute (ambalaj multiplu)

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş

EU/1/15/1016/006 - 1 cartuş cu mini-dozator automat inclus
EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) cartuşe cu mini-dozatoare automate incluse (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 17 iulie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu/.

ANEXA II

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANŢII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanţilor substanţei biologic active

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
Statele Unite ale Americii

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Statele Unite ale Americii

Numele şi adresa fabricanţilor responsabili pentru eliberarea seriei

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2. al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
1 seringă preumplută.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conţine latex, citiţi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/001

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 140 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă
evolocumab

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Repatha 140 mg injectabil
evolocumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PEN PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
1 pen SureClick preumplut.
2 penuri SureClick preumplute.
3 penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conţine latex, citiţi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/002
EU/1/15/1016/003
EU/1/15/1016/004

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 140 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
Ambalaj multiplu: 6 (3 pachete cu 2) penuri SureClick preumplute.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conţine latex, citiţi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 140 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare pen preumplut conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
2 penuri SureClick preumplute. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conţine latex, citiţi prospectul înainte de utilizare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/005

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 140 mg pen

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PEN PREUMPLUT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Repatha 140 mg injectabil
evolocumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE MINI-DOZATOR AUTOMAT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare cartuş conţine evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluţie (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
1 cartuş şi mini-dozator automat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/006

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuş

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE SECUNDARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (cu chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare cartuş conţine evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluţie (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii cu 1) cartuşe şi mini-dozatoare automate.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/007

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuş

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (fără chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş
evolocumab

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI (SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare cartuş conţine evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluţie (120 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Soluţie injectabilă.
1 cartuş şi mini-dozator automat. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1016/007

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuş

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA CARTUŞULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Repatha 420 mg injectabil
evolocumab
SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3,5 ml

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută
evolocumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atenţionările şi instrucţiunile din acest document sunt destinate persoanei care ia medicamentul. Dacă sunteţi părintele sau îngrijitorul responsabil cu administrarea medicamentului unei alte persoane, cum ar fi un copil, va trebui să aplicaţi informaţiile în mod corespunzător

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha
3. Cum să utilizaţi Repatha
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează

Ce este Repatha şi cum acţionează

Repatha este un medicament care scade concentraţiile de colesterol „rău”, un tip de grăsime din sânge.

Repatha conţine substanţa activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanţă ţintă din organism). Evolocumab se ataşează de o substanţă denumită PCSK9 care influenţează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea şi inhibarea PCSK9, medicamentul creşte cantitatea de colesterol în ficat şi astfel scade colesterolul din sânge.

Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentraţiilor de colesterol dacă sunteţi:
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială şi non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială heterozigotă sau HeFH). Se administrează singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol

- adult sau copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.

Repatha se utilizează la pacienţii care nu-şi pot controla concentraţiile de colesterol numai prin dietă. În timp ce utilizaţi acest medicament, trebuie să urmaţi dieta care v-a fost prescrisă pentru scăderea colesterolului. Repatha poate ajuta la prevenirea atacului de cord, accidentului vascular cerebral și a unor proceduri la nivelul inimii pentru restabilirea fluxului de sânge la nivelul inimii din cauza unei acumulări de depuneri de grăsimi în pereţii arterelor (afecţiune cunoscută sub denumirea de boală cardiovasculară aterosclerotică).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha

Nu utilizaţi Repatha dacă sunteţi alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi Repatha, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi boli de ficat.

Capacul care acoperă acul seringii preumplute din sticlă conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate produce reacţii alergice severe.

Pentru a avea sub control trasabilitatea acestui medicament, medicul sau farmacistul dumneavoastră trebuie să înregistreze în dosarul dumneavoastră de pacient numele şi numărul de lot ale medicamentului care v-a fost administrat. Vă sugerăm să vă notaţi şi dumneavoastră aceste detalii, pentru situaţia în care aceste informaţii vor fi solicitate în viitor.

Copii şi adolescenţi

Utilizarea Repatha la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste trataţi pentru hipercolesterolemie familială heterozigotă sau homozigotă a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 10 ani nu a fost studiată.

Repatha împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Repatha nu a fost testat la femeile gravide. Nu se ştie dacă Repatha va afecta fătul.

Nu se ştie dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau plănuiţi să faceţi acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideţi dacă trebuie să nu mai alăptaţi sau dacă trebuie să întrerupeţi administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Repatha nu are influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Repatha conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Repatha

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată depinde de afecţiunile preexistente:

- pentru adulți cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni, fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru adulţi sau copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza iniţială recomandată este de 420 mg o dată pe lună. După 12 săptămâni medicul dumneavoastră poate decide să crească doza la 420 mg la interval de două săptămâni. Dacă efectuaţi şi afereză, o procedură similară dializei în care colesterolul şi alte grăsimi sunt scoase din sânge, medicul dumneavoastră poate decide să vă înceapă tratamentul cu o doză de 420 mg la interval de două săptămâni pentru a coincide cu datele când efectuaţi afereza.
- pentru adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge) doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.

Repatha se administrează sub formă de injecţii sub piele (subcutanat).

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie o doză de 420 mg, trebuie să utilizaţi trei seringi preumplute deoarece fiecare seringă preumplută conţine 140 mg de medicament. După atingerea temperaturii camerei, toate injecţiile trebuie administrate în decurs de 30 de minute.

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecţiei de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră, trebuie să fiţi instruiţi cum să preparaţi şi să administraţi Repatha corect. Nu încercaţi să injectaţi Repatha până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceţi.

Pentru instrucţiuni legate de păstrarea, prepararea și administrarea injecţiilor de Repatha acasă, vă rugăm să citiţi secţiunea „Instrucţiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect.

Înainte de a începe să utilizaţi Repatha trebuie să respectaţi o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmaţi această dietă de scădere a colesterolului şi în cursul tratamentului cu Repatha.

Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris Repatha în asociere cu un alt medicament care scade colesterolul, urmaţi instrucţiunile medicului referitoare la modul de administrare al acestor medicamente împreună. În acest caz, vă rugăm să citiţi şi instrucţiunile de administrare din prospectul acelui medicament.

Dacă utilizaţi mai mult Repatha decât trebuie

Contactaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Dacă uitaţi să utilizaţi Repatha

Dacă uitaţi să administraţi o doză de Repatha, trebuie să administraţi Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactaţi-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză şi respectaţi apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse şi frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreţii nazale, dureri în gât sau infecţii ale sinusurilor (rinofaringită sau infecţii ale tractului respirator superior)
- Senzaţie de rău (greaţă)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacţii la locul de injectare, cum ar fi învineţire, înroşire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacţii alergice, inclusiv erupţie trecătoare pe piele
- Durere de cap

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- Erupţii, umflături roşii pe piele însoţite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- Umflarea feţei, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Repatha

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Seringa preumplută poate fi lăsată în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecţia să fie suportată mai bine. După scoaterea de la frigider, Repatha poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) în ambalajul original şi trebuie utilizat în decurs de o lună.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi modificări de culoare sau în cazul în care conţine particule mari, flocoane sau particule colorate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Repatha
- Substanţa activă este evolocumab. Fiecare seringă preumplută conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Repatha şi conţinutul ambalajului

Repatha este o soluţie injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis şi fără particule.

Fiecare ambalaj conţine o seringă preumplută de unică utilizare.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

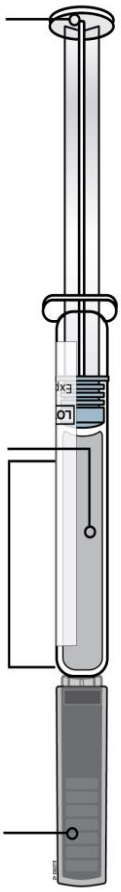
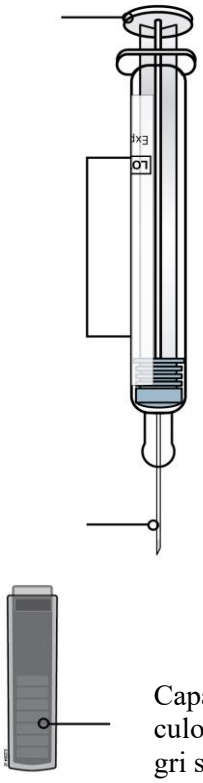
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.

Instrucţiuni de utilizare:
Repatha seringă preumplută de unică utilizare

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	După utilizare
	

!	Acul este înăuntru.

Important

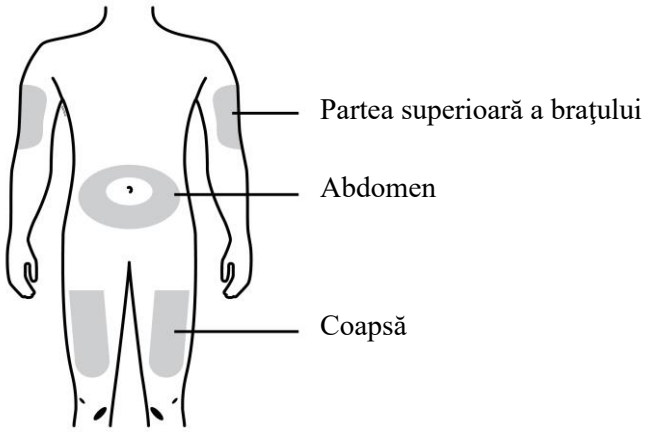
Înainte de a utiliza Repatha seringă preumplută, citiţi aceste informaţii importante:

- **Nu trebuie să** congelaţi seringa preumplută de Repatha sau să utilizaţi una care a fost congelată.
- **Nu trebuie să** utilizaţi seringa preumplută de Repatha dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.
- **Nu trebuie să** utilizaţi seringa preumplută de Repatha dacă a fost scăpată pe o suprafaţă dură. Părţi ale seringii pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu le puteţi vedea. Utilizaţi o seringă preumplută de Repatha nouă.
- **Nu trebuie să** scoateţi capacul de culoare gri al acului de pe seringa preumplută de Repatha decât în momentul în care sunteţi pregătit pentru injectare.

Etapa 1: Pregătire	
A	**Scoateţi ambalajul cu seringa preumplută de Repatha din frigider şi aşteptaţi 30 de minute.**
Înainte de injectare, lăsaţi seringa preumplută în ambalajul original la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute. Verificaţi dacă numele Repatha apare pe eticheta ambalajului. • **Nu trebuie să** încercaţi să încălziţi seringa preumplută de Repatha folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.	
• **Nu trebuie să** lăsaţi seringa preumplută de Repatha sub acţiunea directă a luminii solare.	
• **Nu trebuie să** agitaţi seringa preumplută de Repatha.	

B	**Adunaţi toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecţiei.**
Spălaţi-vă bine pe mâini cu apă şi săpun. **Aşezaţi pe o suprafaţă de lucru curată, bine iluminată, plană:** • O tăviţă cu seringa preumplută de Repatha. • Tampoane cu alcool. • Tampon de vată sau tifon. • Plasture. • Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite. • **Nu utilizaţi** seringa preumplută de Repatha după data de expirare indicată pe ambalaj.	

C	**Alegeţi locul de injectare.**



Puteţi utiliza:

- Coapsa.
- Abdomenul, cu excepţia zonei de 5 cm din jurul ombilicului.
- Regiunea exterioară a braţului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecţia).
- **Nu alegeţi** zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roşeaţă sau unde este întărită. Evitaţi injectarea în zonele cu cicatrici sau vergeturi.

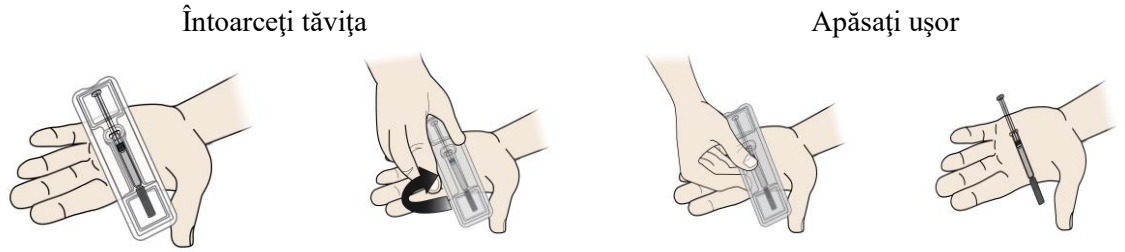
Alegeţi un loc diferit pentru injectare de fiecare dată când trebuie să vă autoadministraţi medicamentul. Dacă trebuie să utilizaţi acelaşi loc de injectare asiguraţi-vă că nu injectaţi în acelaşi punct ca ultima dată.

D	**Dezinfectaţi locul pentru injectare.**

Dezinfectaţi locul de administrare a injecţiei cu un tampon cu alcool. Lăsaţi pielea să se usuce.

- **Nu** atingeţi acest loc de administrare a injecţiei înainte de injectare.

E	**Scoateţi seringa preumplută din tăviţă.**

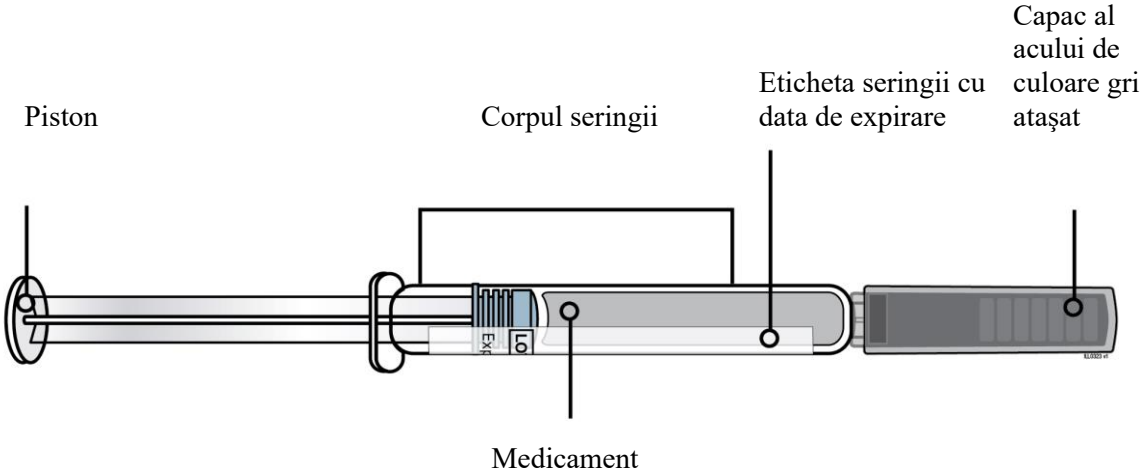


Pentru a scoate seringa:

- Îndepărtaţi hârtia cu care este acoperită tăviţa.
- Aşezaţi tăviţa în palmă.
- Întoarceţi tăviţa şi apăsaţi uşor la mijlocul porţiunii posterioare a tăviţei pentru ca seringa să cadă în palmă.
- Dacă seringa preumplută nu iese din tăviţă apăsaţi uşor porţiunea posterioară a tăviţei.
- **Nu trebuie să** ridicaţi sau să trageţi seringa preumplută de piston sau de capacul gri al acului. Acest lucru ar putea deteriora seringa.
- **Nu trebuie să** scoateţi capacul de culoare gri al acului de pe seringa preumplută decât în momentul în care sunteţi pregătit pentru injectare.

Ţineţi întotdeauna seringa preumplută de corpul seringii.

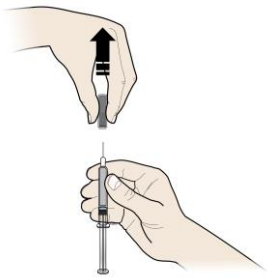
F	**Inspectaţi medicamentul şi seringa.**



Ţineţi întotdeauna seringa preumplută de corpul seringii.
Verificaţi dacă:

- Numele Repatha apare pe eticheta seringii preumplute.
- Medicamentul din seringa preumplută este limpede şi incolor până la galben deschis.
- **Nu** utilizaţi seringa preumplută dacă orice parte a seringii preumplute pare crăpată sau spartă.
- **Nu** utilizaţi seringa preumplută dacă capacul de culoare gri al acului lipseşte sau nu este ataşat în mod corect.
- **Nu** utilizaţi seringa preumplută dacă medicamenul prezintă modificări de culoare sau conţine particule mari, flocoane sau particule colorate.
- **Nu** utilizaţi seringa preumplută dacă data de expirare de pe seringa preumplută este depăşită.

Etapa 2: Pregătire	
A	**Trageţi cu atenţie de capacul gri al acului dintr-o mişcare, în direcţia opusă corpului. Nu** lăsaţi capacul de culoare gri scos mai mult de 5 minute. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.

1.	2.
	
Este normal să se vadă o picătură de medicament la vârful acului.	Aruncaţi imediat capacul în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuţite.

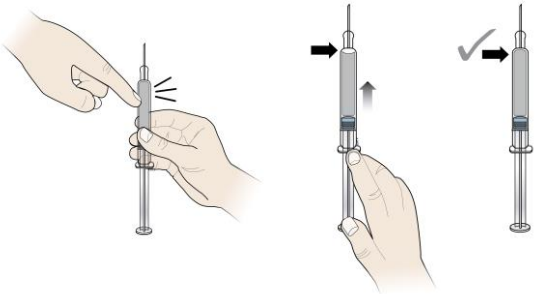
- **Nu trebuie să** răsuciţi sau îndoiţi capacul gri al acului. Aceasta poate deteriora acul.
- **Nu trebuie să** puneţi la loc capacul gri al acului pe seringa preumplută.

B	**Îndepărtaţi bula/golul de aer.**

Se poate să observaţi o bulă/un gol de aer în seringa preumplută de Repatha.

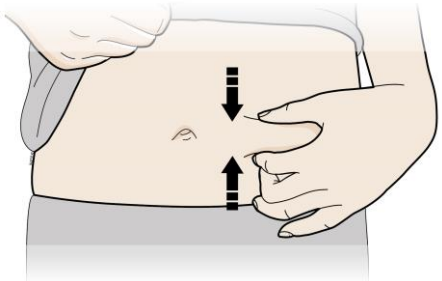
Dacă observaţi o bulă/un gol de aer:

- Ţineţi seringa preumplută cu acul în sus.
- Loviţi uşor corpul seringii cu degetele până când bula/golul aer se ridică în partea de sus a seringii.
- Împingeţi pistonul încet şi uşor pentru a elimina aerul din seringa preumplută. Fiţi foarte atenţi să nu eliminaţi din medicament.



- **Nu** atingeţi acul seringii.

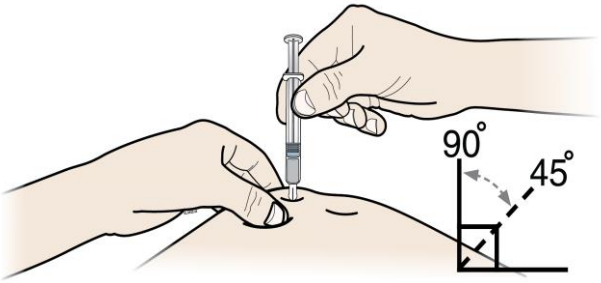
C	**CIUPIŢI locul de injectare pentru a crea o suprafaţă fermă.**



Prindeţi ferm pielea între degetul mare şi celelalte degete, pentru a forma un pliu de 5 centimetri.

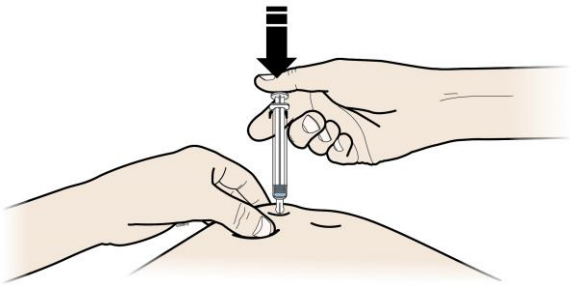
Este important să păstraţi pielea prinsă în timp ce injectaţi medicamentul.

Etapa 3: Injectaţi	
A	**ŢINEŢI în continuare pielea între degete. Introduceţi acul în piele la un unghi între 45 şi 90 grade.**

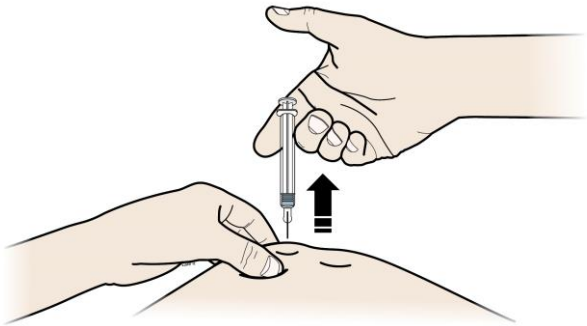


- **Nu** atingeţi pistonul cu degetele în timp ce introduceţi acul.

B	**Folosind o presiune lentă şi constantă, ÎMPINGEŢI pistonul până la capăt până când seringa este goală.**



C	**Când terminaţi de administrat RIDICAŢI degetul mare şi scoateţi uşor seringa din piele.**



- **Nu** puneţi la loc capacul de culoare gri al acului pe seringa preumplută utilizată.

Etapa 4: Finalizare	
A	**Aruncaţi imediat seringa preumplută utilizată în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite.**

Discutaţi cu personalul medical care vă tratează despre cum să eliminaţi în mod corespunzător seringile. Pot exista reglementări locale în acest sens.

- **Nu** reutilizaţi seringa utilizată.
- **Nu** utilizaţi orice medicament rămas în seringa utilizată.
- **Nu** reciclaţi seringile preumplute sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuţite; nu le aruncaţi pe calea reziduurilor menajere.

Nu lăsaţi seringa utilizată şi recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuţite la vederea şi îndemâna copiilor.

B	**Examinaţi locul de administrare a injecţiei.**

Dacă vedeţi sânge, ţineţi apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. Puneţi un plasture dacă este necesar.

- **Nu** frecaţi locul de administrare a injecţiei.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Repatha 140 mg soluţie injectabilă în pen preumplut
evolocumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atenţionările şi instrucţiunile din acest document sunt destinate persoanei care ia medicamentul. Dacă sunteţi părintele sau îngrijitorul responsabil cu administrarea medicamentului unei alte persoane, cum ar fi un copil, va trebui să aplicaţi informaţiile în mod corespunzător.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha
3. Cum să utilizaţi Repatha
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează

Ce este Repatha şi cum acţionează

Repatha este un medicament care scade concentraţiile de colesterol „rău”, un tip de grăsime din sânge.

Repatha conţine substanţa activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanţă ţintă din organism). Evolocumab se ataşează de o substanţă denumită PCSK9 care influenţează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea şi inhibarea PCSK9, medicamentul creşte cantitatea de colesterol în ficat şi astfel scade colesterolul din sânge.

Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentraţiilor de colesterol dacă sunteţi:
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială şi non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială heterozigotă sau HeFH). Se administrează singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol.

- adult sau copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol.
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.

Repatha se utilizează la pacienţii care nu-şi pot controla concentraţiile de colesterol numai prin dietă. În timp ce utilizaţi acest medicament, trebuie să urmaţi dieta care v-a fost prescrisă pentru scăderea colesterolului. Repatha poate ajuta la prevenirea atacului de cord, accidentului vascular cerebral și a unor proceduri la nivelul inimii pentru restabilirea fluxului de sânge la nivelul inimii din cauza unei acumulări de depuneri de grăsimi în pereţii arterelor (afecţiune cunoscută sub denumirea de boală cardiovasculară aterosclerotică).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha

Nu utilizaţi Repatha dacă sunteţi alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi Repatha, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi boli de ficat.

Capacul care acoperă acul penului preumplut din sticlă conţine cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate produce reacţii alergice severe.

Pentru a avea sub control trasabilitatea acestui medicament, medicul sau farmacistul dumneavoastră trebuie să înregistreze în dosarul dumneavoastră de pacient numele şi numărul de lot ale medicamentului care v-a fost administrat. Vă sugerăm să vă notaţi şi dumneavoastră aceste detalii, pentru situaţia în care aceste informaţii vor fi solicitate în viitor.

Copii şi adolescenţi

Utilizarea Repatha la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste trataţi pentru hipercolesterolemie familială heterozigotă sau homozigotă a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 10 ani nu a fost studiată.

Repatha împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Repatha nu a fost testat la femeile gravide. Nu se ştie dacă Repatha va afecta fătul.

Nu se ştie dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau plănuiţi să faceţi acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideţi dacă trebuie să nu mai alăptaţi sau dacă trebuie să întrerupeţi administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Repatha nu are influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Repatha conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Repatha

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată depinde de afecţiunile preexistente:

- pentru adulți cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni, fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru adulţi sau copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza iniţială recomandată este de 420 mg o dată pe lună. După 12 săptămâni medicul dumneavoastră poate decide să crească doza la 420 mg la interval de două săptămâni. Dacă efectuaţi şi afereză, o procedură similară dializei în care colesterolul şi alte grăsimi sunt scoase din sânge, medicul dumneavoastră poate decide să vă înceapă tratamentul cu o doză de 420 mg la interval de două săptămâni pentru a coincide cu datele când efectuaţi afereza.
- pentru adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge) doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.

Repatha se administrează sub formă de injecţii sub piele (subcutanat).

Dacă medicul dumneavoastră vă prescrie o doză de 420 mg, trebuie să utilizaţi trei penuri preumplute deoarece fiecare pen preumplut conţine 140 mg de medicament. După atingerea temperaturii camerei, toate injecţiile trebuie administrate în decurs de 30 de minute.

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecţiei de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră, trebuie să fiţi instruiţi cum să preparaţi şi să administraţi Repatha corect. Nu încercaţi să injectaţi Repatha până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceţi.

Pentru instrucţiuni legate de păstrarea, prepararea și administrarea injecţiilor de Repatha acasă, vă rugăm să citiţi secţiunea „Instrucţiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect. Dacă utilizaţi penul preumplut, **aşezaţi capătul corect (galben) al penului pe piele înainte de injectare.**

Înainte de a începe să utilizaţi Repatha trebuie să respectaţi o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmaţi această dietă de scădere a colesterolului şi în cursul tratamentului cu Repatha.

Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris Repatha în asociere cu un alt medicament care scade colesterolul, urmaţi instrucţiunile medicului referitoare la modul de administrare al acestor medicamente împreună. În acest caz, vă rugăm să citiţi şi instrucţiunile de administrare din prospectul acelui medicament.

Dacă utilizaţi mai mult Repatha decât trebuie

Contactaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Dacă uitaţi să utilizaţi Repatha

Dacă uitaţi să administraţi o doză de Repatha, trebuie să administraţi Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactaţi-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză şi respectaţi apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse şi frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreţii nazale, dureri în gât sau infecţii ale sinusurilor (rinofaringită sau infecţii ale tractului respirator superior)
- Senzaţie de rău (greaţă)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacţii la locul de injectare, cum ar fi învineţire, înroşire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacţii alergice, inclusiv erupţie trecătoare pe piele
- Durere de cap

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- Erupţii, umflături roşii pe piele însoţite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- Umflarea feţei, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Repatha

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Penul preumplut poate fi lăsat în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecţia să fie suportată mai bine. După scoaterea de la frigider, Repatha poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) în ambalajul original şi trebuie utilizat în decurs de o lună.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi modificări de culoare sau în cazul în care conţine particule mari, flocoane sau particule colorate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Repatha
- Substanţa activă este evolocumab. Fiecare pen SureClick preumplut conţine evolocumab 140 mg în 1 ml soluţie.
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Repatha şi conţinutul ambalajului

Repatha este o soluţie injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis şi fără particule.

Fiecare ambalaj conţine unul, două, trei sau şase penuri SureClick preumplute de unică utilizare.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

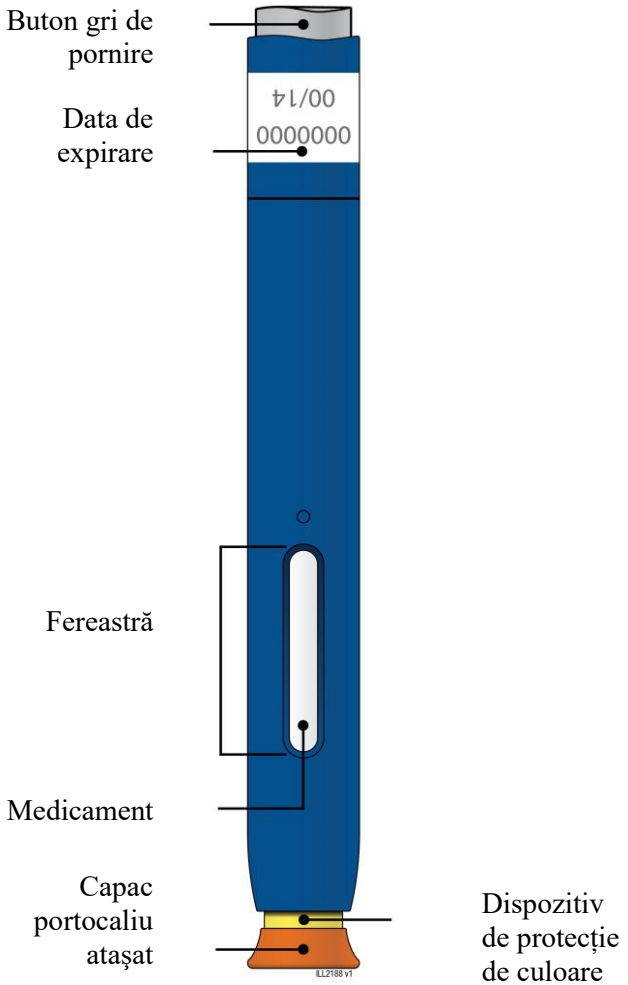
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii

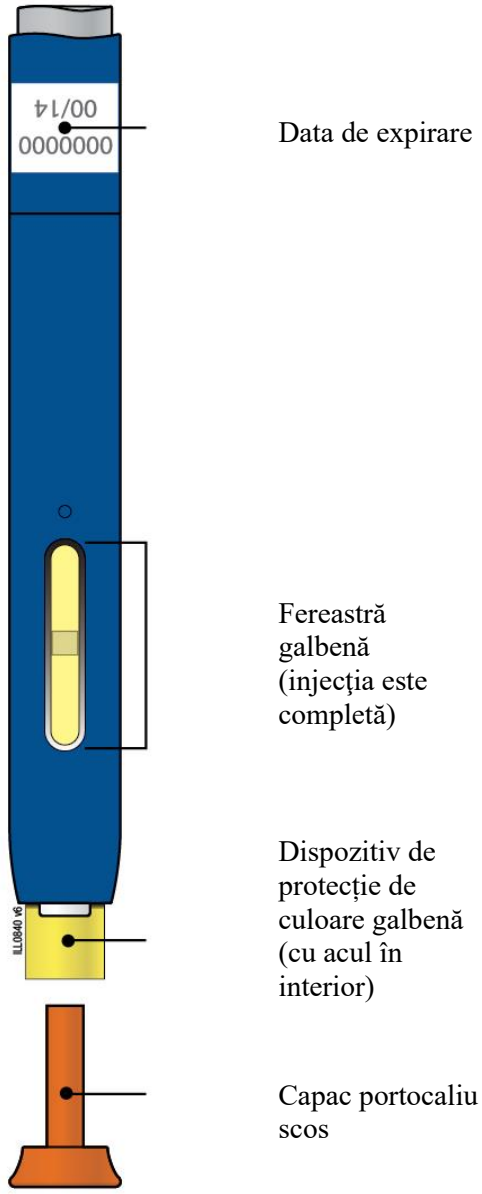
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu/.

Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare



După utilizare



Important: Acul este înăuntrul dispozitivului de protecţie de culoare galbenă.

Important

Înainte de a utiliza Repatha pen preumplut, citiţi aceste informaţii importante:

- **Nu trebuie să** congelaţi penul preumplut de Repatha sau să utilizaţi un pen care a fost congelat.
- **Nu trebuie să** scoateţi capacul de culoare portocalie al penului preumplut de Repatha decât în momentul în care sunteţi pregătit pentru injectare.
- **Nu trebuie să** utilizaţi penul preumplut de Repatha dacă a fost scăpat pe o suprafaţă dură. Părţi ale penului pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu le puteţi vedea.

Etapa 1: Pregătire

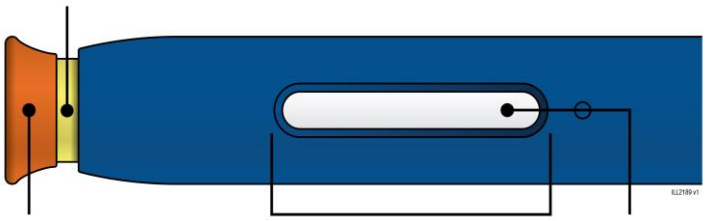
A	**Scoateţi un pen preumplut de Repatha din ambalaj.**

1. Ridicaţi cu grijă şi drept penul preumplut din cutie.
2. Puneţi ambalajul original cu restul de penuri preumplute neutilizate înapoi în frigider.
3. Înainte de injectare, lăsaţi penul preumplut la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.

- **Nu trebuie să** încercaţi să încălziţi penul preumplut folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu trebuie să** lăsaţi penul preumplut de Repatha sub acţiunea directă a luminii solare.
- **Nu trebuie să** agitaţi penul preumplut de Repatha.
- **Nu trebuie să** scoateţi capacul de culoare portocalie de pe penul preumplut la acest moment.

B	**Inspectaţi penul preumplut de Repatha.**

Dispozitiv de protecție de culoare galbenă
(cu acul în interior)



Capac portocaliu ataşat Fereastră Medicament

Asiguraţi-vă că medicamentul care apare în fereastră este limpede şi incolor până la galben deschis.

Verificaţi data de expirare.

- **Nu** utilizaţi penul preumplut dacă medicamenul este tulbure, sau prezintă modificări de culoare sau conţine bucăţi mari, flocoane sau particule.
- **Nu** utilizaţi penul preumplut dacă orice parte a penului preumplut pare crăpată sau spartă.
- **Nu** utilizaţi dacă penul preumplut a căzut.
- **Nu** utilizaţi penul preumplut dacă capacul de culoare portocalie lipseşte sau nu este ataşat corect.
- **Nu** utilizaţi penul preumplut dacă data de expirare este depăşită.

În toate aceste cazuri utilizaţi un pen preumplut nou.

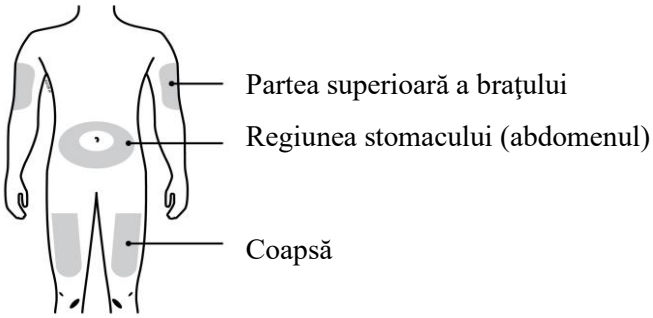
C	**Adunaţi toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecţiei.**

Spălaţi-vă bine pe mâini cu apă şi săpun.

Aşezaţi pe o suprafaţă de lucru curată, bine iluminată:

- Penul preumplut nou.
- Tampoane cu alcool.
- Tampon de vată sau tifon.
- Plasture.
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite.

D	**Pregătiţi şi dezinfectaţi locul de injectare.**



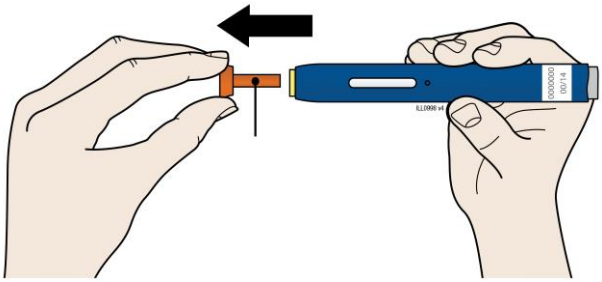
Utilizaţi numai aceste locuri de injectare:

- Coapsa.
- Regiunea stomacului (abdomenul), cu excepţia zonei de 5 cm din jurul ombilicului.
- Regiunea exterioară a braţului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecţia).

Curăţaţi locul injecţiei cu un tampon cu alcool. Lăsaţi pielea să se usuce.

- **Nu** mai atingeţi această zonă înainte de injectare.
- Alegeţi un loc diferit pentru injectare de fiecare dată când trebuie să vă autoadministraţi medicamentul. Dacă trebuie să utilizaţi acelaşi loc de injectare asiguraţi-vă că nu injectaţi în acelaşi punct ca ultima dată.
- **Nu** injectaţi în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roşeaţă sau unde este întărită. Evitaţi injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.

Etapa 2: Pregătire	
A	Scoateţi capacul de culoare portocalie trăgându-l, doar atunci când sunteţi gata să faceţi injecţia. **Nu** lăsaţi capacul de culoare portocalie scos mai mult de **5 minute**. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.



Capac portocaliu

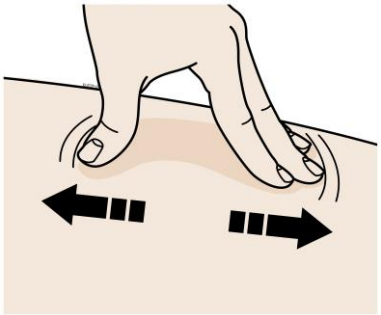
Este normal să se vadă o picătură de medicament la vârful acului sau al protecţiei galbene de siguranţă.

- **Nu trebuie să** răsuciţi, îndoiţi sau să faceţi mişcări repetate de scoatere/punere a capacului de culoare portocalie.
- **Nu trebuie să** puneţi la loc capacul portocaliu pe penul preumplut.
- **Nu trebuie să** puneţi degetele pe protecţia galbenă de siguranţă.

Important: Nu scoateţi capacul de culoare portocalie de pe penul preumplut decât în momentul în care sunteţi pregătit pentru injectare.
Dacă nu vă puteți injecta, contactați personalul medical care vă tratează.

B	Creați o suprafață fermă la locul de injectare ales (coapsă, abdomen sau fața exterioară a brațului), fie întinzând, fie prinzând pielea cu degetele.

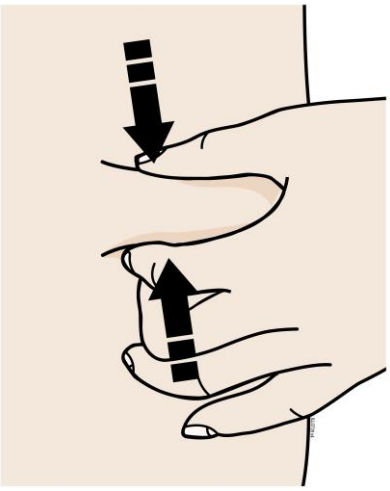
Metoda prin care întindeţi pielea



Întindeţi pielea ferm prin mişcarea degetului mare şi a celorlalte degete în direcţii opuse, ceea ce creează o zonă de aproximativ 5 centimetri suprafaţă.

SAU

Metoda prin care prindeţi pielea

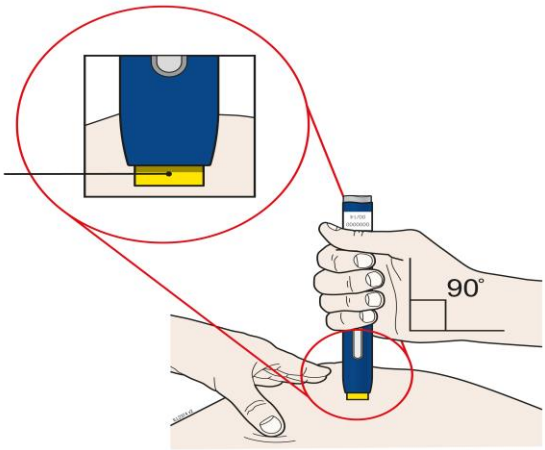


Prindeţi ferm pielea între degetul mare şi celelalte degete, pentru a forma un pliu de 5 centimetri.

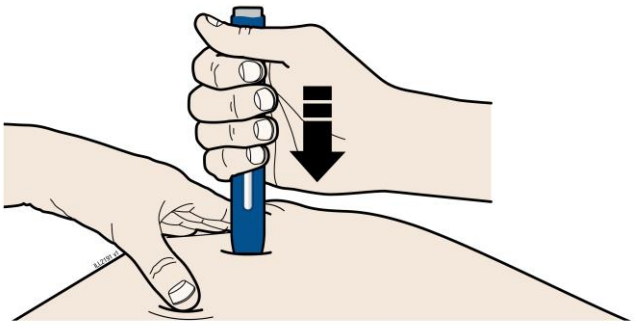
Important: Este important să păstraţi pielea întinsă sau prinsă între degete în timp ce injectaţi medicamentul.

Etapa 3: Injectaţi	
A	Ţineţi în continuare pielea întinsă sau prinsă între degete. Cu capacul portocaliu scos, **poziționați** dispozitivul de protecție de culoare galbenă pe piele la un unghi de 90 de grade. **Acul este înăuntrul** dispozitivului de protecție de culoare galbenă. **Nu** atingeţi butonul gri de start.

Dispozitiv de protecție de culoare galbenă
(cu acul în interior)



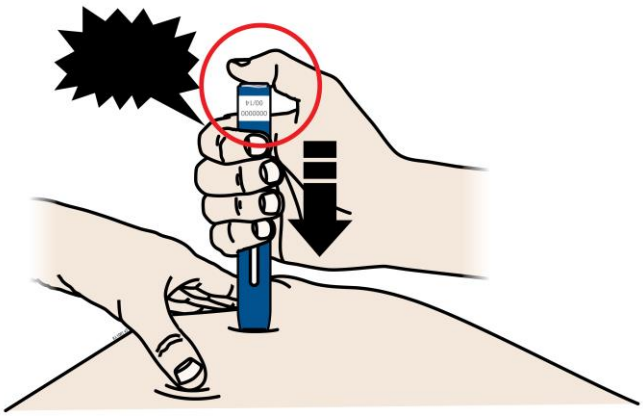
B	**Apăsaţi** ferm penul preumplut pe piele până când nu se mai poate mişca.



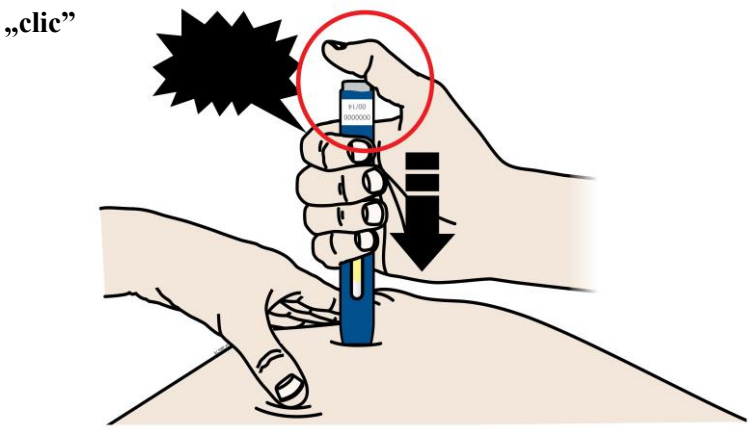
Important: Trebuie să împingeţi penul în jos dar **nu trebuie** să atingeţi butonul gri de pornire până ce nu sunteţi gata să injectaţi.

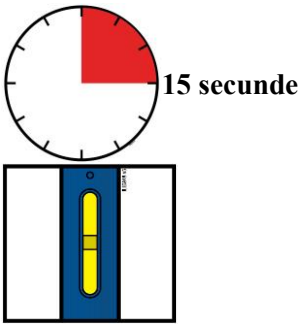
C	Când sunteţi gata să injectaţi **apăsaţi** butonul gri de pornire. Veţi auzi un clic.

„clic”

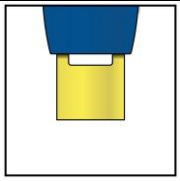


D	Continuaţi să **apăsaţi** penul pe piele. **Ridicaţi** apoi degetul mare, ținând în continuare penul preumplut pe piele. Injecţia poate dura aproximativ 15 secunde.





Fereastra devine, din transparentă, galbenă după finalizarea injecţiei. Este posibil să auziţi un al doilea clic.



NOTĂ: După ce îndepărtaţi penul preumplut de pe piele, acul va fi acoperit automat.

Etapa 4: Finalizare	
A	**Aruncaţi penul preumplut utilizat şi capacul de culoare portocalie al acului.**

Aruncaţi penul preumplut utilizat şi capacul de culoare portocalie al acului în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite.

Discutaţi cu personalul medical care vă tratează despre cum să eliminaţi în mod corespunzător penurile. Pot exista reglementări locale în acest sens.

Nu lăsaţi penul preumplut utilizat şi recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuţite la vederea şi îndemâna copiilor.

- **Nu trebuie să** reutilizaţi penul preumplut.
- **Nu trebuie să** repuneţi capacul penului preumplut sau să puneţi degetele pe protecţia de siguranţă de culoare galbenă.
- **Nu trebuie să** reciclaţi penul preumplut sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuţite; nu le aruncaţi pe calea reziduurilor menajere.

B	**Examinaţi locul de administrare a injecţiei.**

Dacă vedeţi sânge, ţineţi apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. **Nu** frecaţi locul de administrare a injecţiei. Puneţi un plasture dacă este necesar.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

Repatha 420 mg soluţie injectabilă în cartuş
evolocumab

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atenţionările şi instrucţiunile din acest document sunt destinate persoanei care ia medicamentul. Dacă sunteţi părintele sau îngrijitorul responsabil cu administrarea medicamentului unei alte persoane, cum ar fi un copil, va trebui să aplicaţi informaţiile în mod corespunzător.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha
3. Cum să utilizaţi Repatha
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Repatha şi pentru ce se utilizează

Ce este Repatha şi cum acţionează

Repatha este un medicament care scade concentraţiile de colesterol „rău”, un tip de grăsime din sânge.

Repatha conţine substanţa activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanţă ţintă din organism). Evolocumab se ataşează de o substanţă denumită PCSK9 care influenţează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea şi inhibarea PCSK9, medicamentul creşte cantitatea de colesterol în ficat şi astfel scade colesterolul din sânge.

Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentraţiilor de colesterol dacă sunteţi:
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială şi non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială heterozigotă sau HeFH). Se administrează singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol

- adult sau copil sau adolescent cu vârsta de 10 ani sau peste şi aveţi concentraţii mari de colesterol în sânge din cauza unei afecţiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol.
- adult şi aveţi o concentraţie mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentraţiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentraţiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcţionează bine sau nu pot fi utilizate.

Repatha se utilizează la pacienţii care nu-şi pot controla concentraţiile de colesterol numai prin dietă. În timp ce utilizaţi acest medicament, trebuie să urmaţi dieta care v-a fost prescrisă pentru scăderea colesterolului. Repatha poate ajuta la prevenirea atacului de cord, accidentului vascular cerebral și a unor proceduri la nivelul inimii pentru restabilirea fluxului de sânge la nivelul inimii din cauza unei acumulări de depuneri de grăsimi în pereţii arterelor (afecţiune cunoscută sub denumirea de boală cardiovasculară aterosclerotică).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Repatha

Nu utilizaţi Repatha dacă sunteţi alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenţionări şi precauţii

Înainte să utilizaţi Repatha, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveţi boli de ficat.

Pentru a îmbunătăţi trasabilitatea acest medicament, medicul sau farmacistul dumneavoastră trebuie să înregistreze în dosarul dumneavoastră de pacient numele şi numărul de lot ale medicamentului care v-a fost administrat. Vă sugerăm să vă notaţi şi dumneavoastră aceste detalii, pentru situaţia în care aceste informaţii vor fi solicitate în viitor.

Copii şi adolescenţi

Utilizarea Repatha la copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste trataţi pentru hipercolesterolemie familială heterozigotă sau homozigotă a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 10 ani nu a fost studiată.

Repatha împreună cu alte medicamente

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina şi alăptarea

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Repatha nu a fost testat la femeile gravide. Nu se ştie dacă Repatha va afecta fătul.

Nu se ştie dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau plănuiţi să faceţi acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideţi dacă trebuie să nu mai alăptaţi sau dacă trebuie să întrerupeţi administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor

Repatha nu are influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

Repatha conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Repatha

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.

Doza recomandată depinde de afecţiunile preexistente:

- pentru adulți cu hipercolesterolemie primară şi dislipidemie mixtă doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni, fie 420 mg administrată o dată pe lună.
- pentru adulţi sau copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani sau peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă, doza iniţială recomandată este de 420 mg o dată pe lună. După 12 săptămâni medicul dumneavoastră poate decide să crească doza la 420 mg la interval de două săptămâni. Dacă efectuaţi şi afereză, o procedură similară dializei în care colesterolul şi alte grăsimi sunt scoase din sânge, medicul dumneavoastră poate decide să vă înceapă tratamentul cu o doză de 420 mg la interval de două săptămâni pentru a coincide cu datele când efectuaţi afereza.
- pentru adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge) doza este fie 140 mg administrată la interval de două săptămâni fie 420 mg administrată o dată pe lună.

Repatha se administrează sub formă de injecţii sub piele (subcutanat).

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecţiei de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră cu ajutorul mini-dozatorului automat, trebuie să fiţi instruiţi cum să preparaţi şi să administraţi Repatha corect. Nu încercaţi să utilizaţi mini-dozatorul automat până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceţi. Se recomandă ca copiii cu vârsta cuprinsă între 10 şi 13 ani să fie supravegheaţi de o persoană adultă atunci când utilizează mini-dozatorul automat.

Pentru instrucţiuni legate de păstrarea, prepararea şi utilizarea mini-dozatorului automat Repatha acasă, vă rugăm să citiţi secţiunea „Instrucţiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect.

Înainte de a începe să utilizaţi Repatha trebuie să respectaţi o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmaţi această dietă de scădere a colesterolului şi în cursul tratamentului cu Repatha.

Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris Repatha în asociere cu un alt medicament care scade colesterolul, urmaţi instrucţiunile medicului referitoare la modul de administrare al acestor medicamente împreună. În acest caz, vă rugăm să citiţi şi instrucţiunile de administrare din prospectul acelui medicament.

Dacă utilizaţi mai mult Repatha decât trebuie

Contactaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

Dacă uitaţi să utilizaţi Repatha

Dacă uitaţi să administraţi o doză de Repatha, trebuie să administraţi Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactaţi-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză şi respectaţi apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse şi frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreţii nazale, dureri în gât sau infecţii ale sinusurilor (rinofaringită sau infecţii ale tractului respirator superior)
- Senzaţie de rău (greaţă)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacţii la locul de injectare, cum ar fi învineţire, înroşire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacţii alergice, inclusiv erupţie trecătoare pe piele
- Durere de cap

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- Erupţii, umflături roşii pe piele însoţite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)
- Umflarea feţei, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

Raportarea reacţiilor adverse

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează Repatha

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

Medicamentul dumneavoastră (cartuşul şi mini-dozatorul automat) poate fi lăsat afară din frigider pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecţia să fie suportată mai bine. După scoaterea de la frigider, Repatha poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) în ambalajul original şi trebuie utilizat în decurs de o lună.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi modificări de culoare sau în cazul în care conţine particule mari, flocoane sau particule colorate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine Repatha

- Substanţa activă este evolocumab. Fiecare cartuş conţine evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluţie (120 mg/ml).
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Repatha şi conţinutul ambalajului

Repatha este o soluţie injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis şi fără particule.

Fiecare ambalaj conţine un cartuş de unică utilizare însoţit de un mini-dozator automat de unică utilizare.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deținătorul autorizației de punere pe piață
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Acest prospect a fost revizuit în

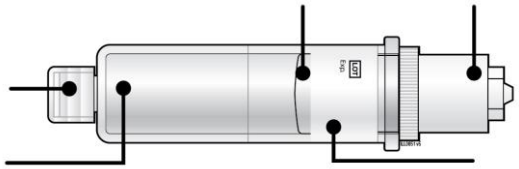
Alte surse de informaţii

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu.

Instrucţiuni de utilizare:
Repatha mini-dozator automat de unică utilizare şi cartuş

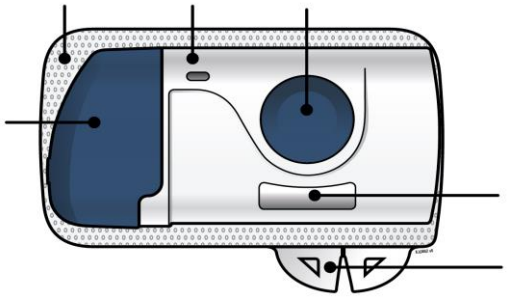
Prezentarea componentelor

Cartuş

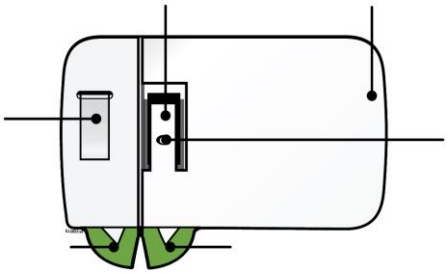


Mini-dozator automat

Vedere frontală



Vedere posterioară



Important: Acul este înăuntru.

Important

Înainte de a utiliza mini-dozatorul automat şi cartuşul cu Repatha, citiţi aceste informaţii importante:

Păstrarea mini-dozatorului automat şi a cartuşului

- Nu lăsaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul la vederea şi îndemâna copiilor.
- **Nu** lăsaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul la temperaturi extreme de cald sau rece. De exemplu nu le lăsaţi în torpedoul sau în compartimentul pentru bagaje al maşinii. A **nu** se congela.

Folosirea mini-dozatorului automat şi a cartuşului

- **Nu** agitaţi mini-dozatorul automat sau cartuşul.
- **Nu** scoateţi mini-dozatorul automat şi cartuşul din cutie sau din tăviţa transparentă decât în momentul în care sunteţi pregătit pentru injectare.
- **Nu** atingeţi butonul declanşator decât după ce mini-dozatorul automat încărcat şi cartuşul sunt bine aşezate pe piele şi pregătite pentru injectare.
- Se recomandă supravegherea copiilor cu vârsta de până la 13 ani de către o persoană adultă atunci când utilizează mini-dozatorul automat şi cartuşul.
- Puteţi apăsa numai o singură dată butonul declanşator. Dacă survine o eroare, mini-dozatorul automat devine neutilizabil.
- **Nu** utilizaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul dacă oricare dintre acestea au fost scăpate pe o suprafaţă dură. Este posibil ca oricare dintre acestea să se fi deteriorat chiar dacă nu observaţi fisura. Utilizaţi un mini-dozator automat şi un cartuş nou.
- **Nu** reutilizaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul. Mini-dozatorul automat şi cartuşul sunt destinate unei singure utilizări.
- **Nu** permiteţi contactul dintre mini-dozatorul automat şi apă sau orice alte lichide. Conţine componente electronice care nu trebuie să se ude.
- Mini-dozatorul automat de unică utilizare pentru injectare subcutanată este conceput numai pentru utilizarea împreună cu cartuşul.

Dacă survine oricare dintre situaţiile de mai sus, utilizaţi un mini-dozator automat şi un cartuş nou. Un cadru medical care are cunoştinţe referitoare la Repatha va putea să vă răspundă la întrebări.

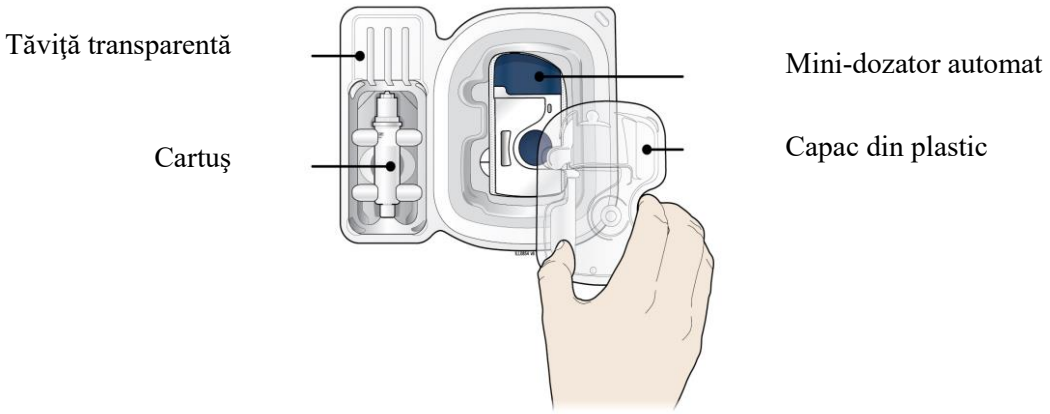
Etapa 1: Pregătire	
A	**Scoateţi cutia cu mini-dozatorul automat şi cartuşul de la frigider. Aşteptaţi 45 de minute.**

Important: Aşteptaţi cel puţin 45 de minute pentru ca mini-dozatorul automat şi cartuşul să ajungă natural la temperatura camerei în cutie, înainte de injectare.

- **Nu** încercaţi să încălziţi cartuşul folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** agitaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul.
- **Nu** utilizaţi dacă oricare dintre componentele cartuşului pare deteriorată sau fisurată.
- **Nu** utilizaţi dacă data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei este depăşită.

Dacă survine oricare dintre situaţiile de mai sus, utilizaţi un mini-dozator automat şi un cartuş nou.

B	**Deschideţi cutia şi dezlipiţi folia albă de hârtie. Scoateţi capacul mini-dozatorului automat din tăviţa transparentă.**



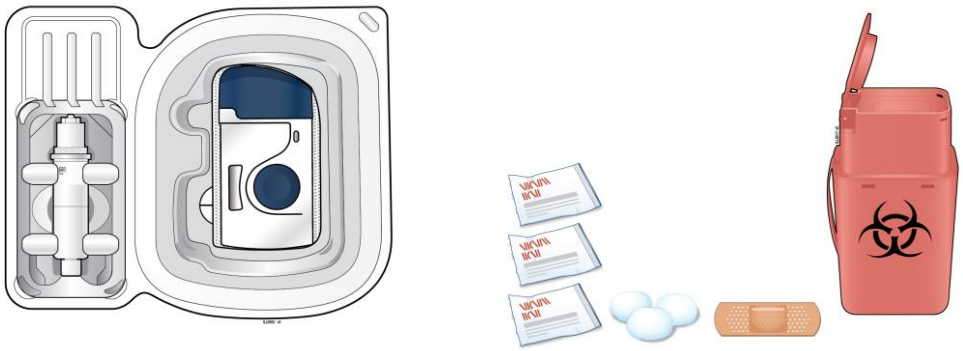
Lăsaţi mini-dozatorul automat şi cartuşul în tăviţa transparentă până când sunteţi pregătit pentru injectare.

- **Nu** apăsaţi butonul declanşator decât atunci când mini-dozatorul automat este lipit pe piele şi sunteţi pregătit pentru injectare.
- **Nu** utilizaţi dacă folia albă de hârtie nu este prezentă sau este deteriorată.

C	**Adunaţi toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecţiei şi apoi spălaţi-vă bine pe mâini cu apă şi săpun.**

Aşezaţi pe o suprafaţă de lucru curată, bine iluminată:

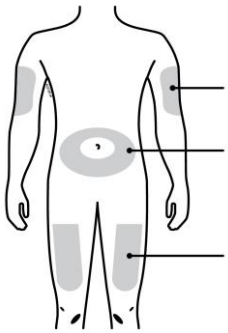
- Tăviţa transparentă care conţine mini-dozatorul automat şi cartuşul
- Tampoane cu alcool
- Tampon de vată sau tifon
- Plasture
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuţite



D	**Alegeţi locul unde veţi aşeza mini-dozatorul automat. Utilizaţi partea exterioară a braţului numai în cazul în care altă persoană administrează injecţia.**

Puteţi utiliza:

- Coapsa
- Abdomenul, cu excepţia zonei de **5** cm din jurul ombilicului
- Regiunea exterioară a braţului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecţia)



Dezinfectaţi locul de administrare a injecţiei cu un tampon cu alcool. Lăsaţi pielea să se usuce.

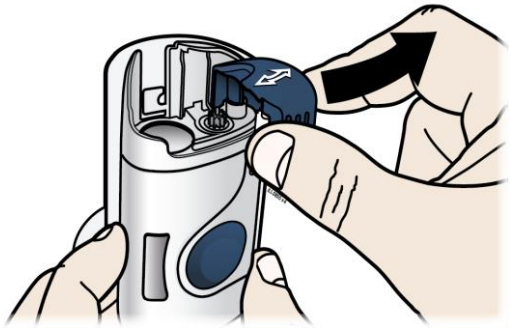
- **Nu** mai atingeţi această zonă înainte de injectare.
- **Nu** injectaţi în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roşeaţă sau unde este întărită. Evitaţi injectarea în zonele cu riduri, pliuri, cicatrice, vergeturi, aluniţe şi pilozitate excesivă.

Dacă doriţi să utilizaţi acelaşi loc de injectare asiguraţi-vă că nu injectaţi în acelaşi punct ca ultima dată.

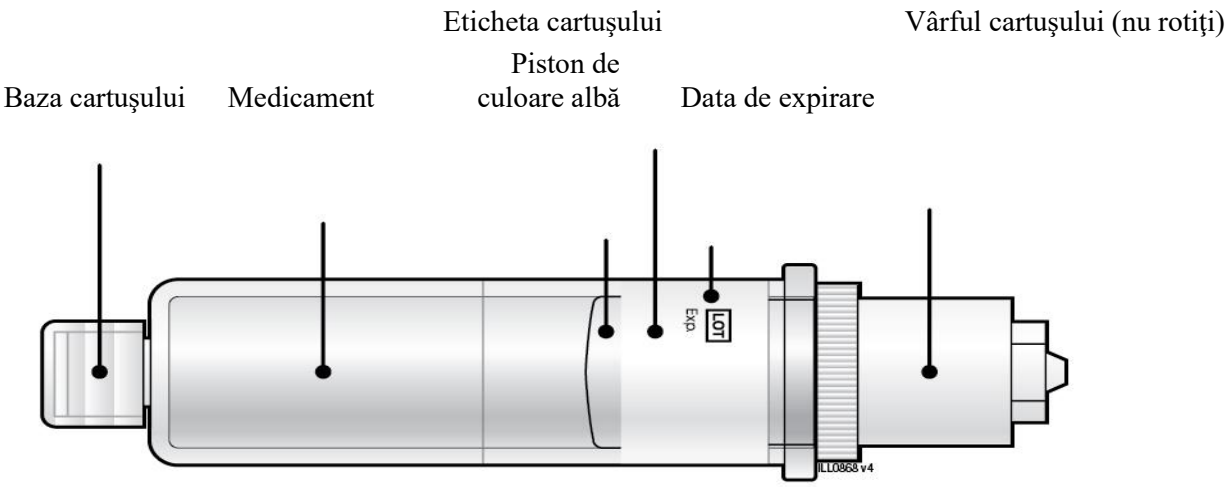
Important: Pentru a aşeza mini-dozatorul automat în maniera corectă, este important să utilizaţi o suprafaţă unde pielea este fermă şi netedă.

Etapa 2: Pregătire	
E	**Deschideţi mini-dozatorul automat rotind spre dreapta uşiţa cartuşului. Apoi, lăsaţi uşiţa deschisă.**

Nu apăsaţi butonul declanşator decât atunci când sunteţi pregătit pentru administrarea injecţiei.



F	**Inspectaţi cartuşul.**

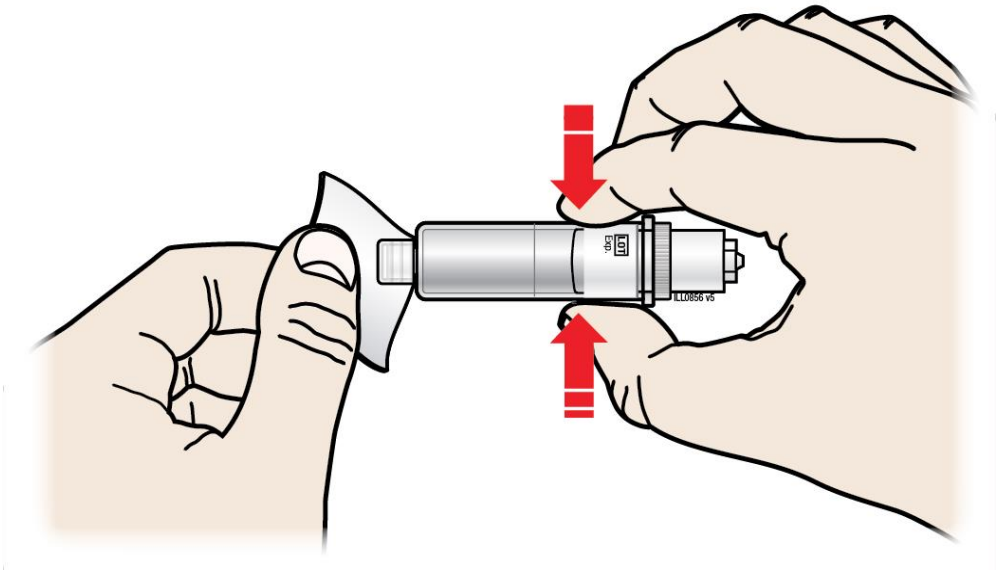


Asiguraţi-vă că medicamentul din cartuş este limpede şi cu aspect de la incolor la uşor gălbui.

- **Nu** utilizaţi dacă medicamentul este tulbure sau dacă prezintă modificări de culoare, flocoane sau particule.
- **Nu** utilizaţi dacă oricare dintre componentele cartuşului pare deteriorată sau fisurată.
- **Nu** utilizaţi în cazul în care lipsesc componente ale cartuşului sau dacă nu sunt bine ataşate.
- **Nu** utilizaţi dacă data de expirare înscrisă pe cartuş este depăşită.

Dacă survine oricare dintre situaţiile de mai sus, utilizaţi un mini-dozator automat şi un cartuş nou.

G	**Curăţaţi baza cartuşului.**



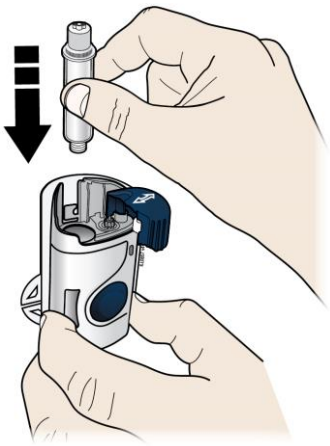
Prindeţi aici

Cu o mână, ţineţi corpul cartuşului şi curăţaţi baza cartuşului cu un tampon cu alcool.

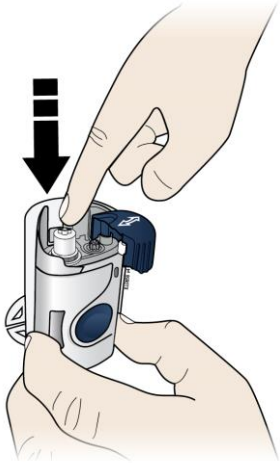
- **Nu** atingeţi baza cartuşului după ce aţi curăţat-o cu tamponul cu alcool.
- **Nu** scoateţi sau rotiţi vârful sau baza cartuşului.

H	**Încărcaţi cartuşul dezinfectat în mini-dozatorul automat şi apăsaţi ferm pe vârf până se fixează.**

Încărcaţi cartuşul în poziţie **dreaptă**



Apăsaţi ferm



Introduceţi mai întâi baza cartuşului.

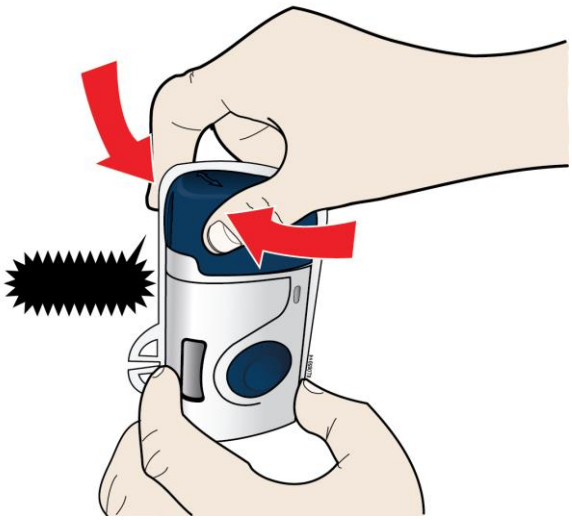
- **Nu** introduceţi cartuşul cu mai mult de 5 minute înainte de injectare. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.

- **Nu** atingeţi butonul declanşator decât după ce aţi aşezat pe piele mini-dozatorul automat încărcat.

I	**Rotiţi uşiţa spre stânga. Apoi, strângeţi cu putere până se închide ferm.**

Strângeţi cu putere

clic

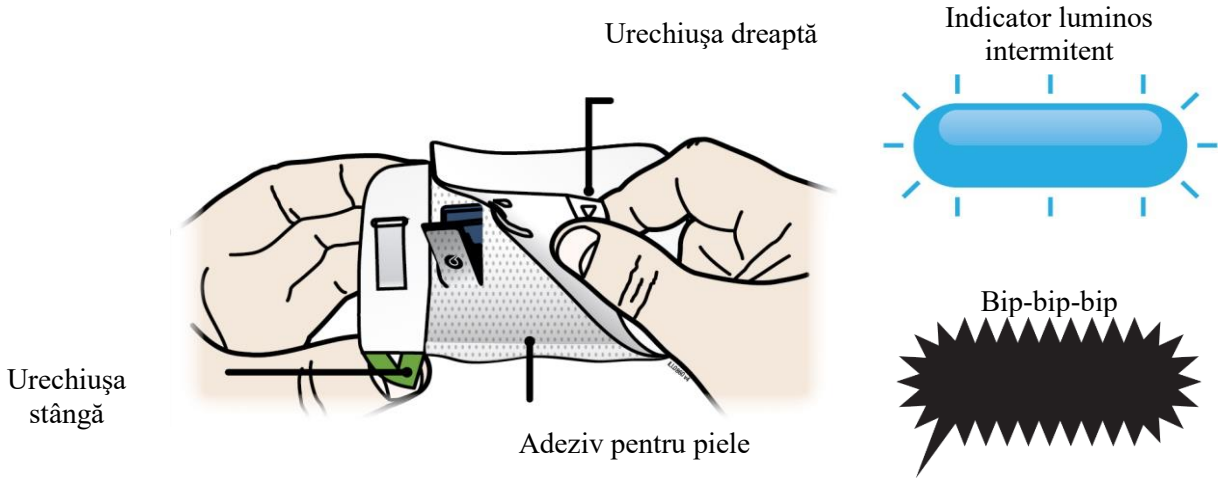


Asiguraţi-vă că este bine poziţionat cartuşul în mini-dozatorul automat înainte de a închide uşiţa.

- **Nu** închideţi uşiţa dacă lipseşte cartuşul sau dacă acesta nu este introdus complet.
- **Nu** atingeţi butonul declanşator decât după ce aţi aşezat pe piele mini-dozatorul automat încărcat.

Important: După ce încărcaţi mini-dozatorul automat, treceţi imediat la următoarea etapă.

Etapa 3: Injectare	
J	**Trageţi de** ambele urechiuşe de culoare verde pentru a expune adezivul. Mini-dozatorul automat este pornit atunci când indicatorul luminos de culoare albastră clipeşte.

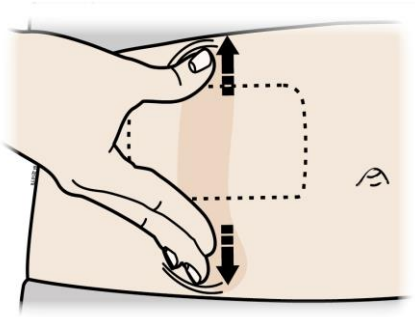


După încărcare, pentru a porni mini-dozatorul automat trageţi de ambele urechiuşe de culoare verde şi le îndepărtaţi. Veţi auzi un sunet intermitent şi veţi vedea clipind indicatorul luminos de culoare albastră.

- **Nu** atingeţi adezivul pentru piele.
- **Nu** atingeţi butonul declanşator decât după ce aţi aşezat pe piele mini dozatorul automat încărcat.
- **Nu** atingeţi sau contaminaţi zona de protecţie a acului.
- **Nu** aşezaţi mini-dozatorul automat încărcat pe piele dacă indicatorul luminos clipeşte roşu mai mult de 5 secunde.
- **Nu** încercaţi să dezlipiţi suprafaţa adezivă pentru piele de pe spatele mini-dozatorului automat.
- **Nu** lipiţi între ele marginile suprafeţei adezive pentru piele.

K	**Pentru a ataşa corect mini-dozatorul automat, pregătiţi şi curăţaţi un loc pentru administrarea injecţiei unde există pilozitate redusă sau unde puteţi tunde părul. Utilizaţi o suprafaţă unde pielea este fermă şi netedă.**

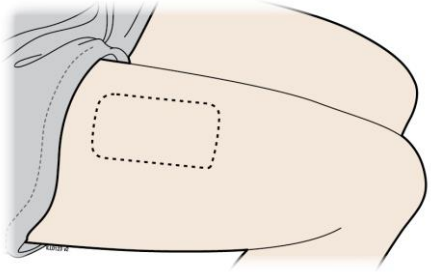
Aşezare pe abdomen



Plasare prin întinderea pielii pe abdomen

SAU

Aşezare pe coapsă



Nu plasaţi prin întinderea pielii pe coapsă

Important: Adoptaţi o poziţie a corpului care nu duce la formarea de pliuri şi umflături ale pielii.

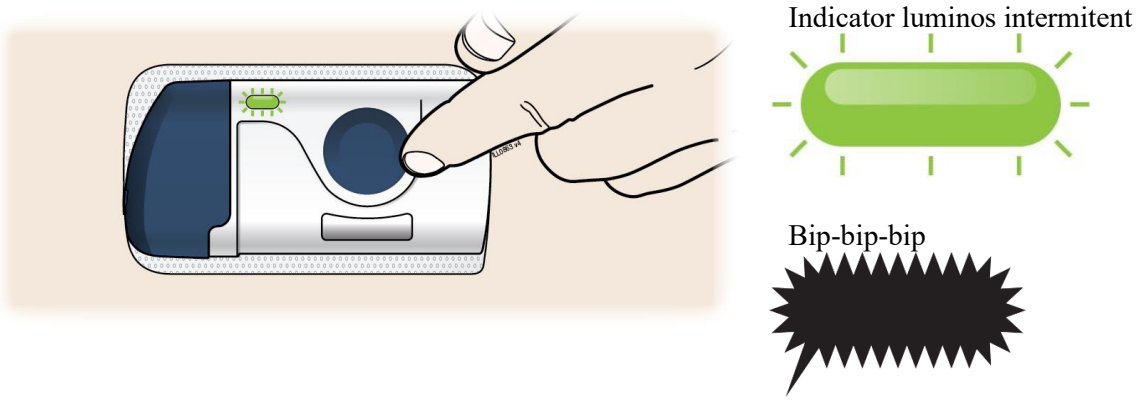
L	Când indicatorul luminos clipeşte albastru, mini-dozatorul automat este pregătit pentru utilizare. **Menţineţi pielea întinsă** (numai în cazul aplicării pe abdomen). Ţineţi mini-dozatorul automat încărcat cu indicatorul luminos de culoare albastră la vedere şi aşezaţi-l pe piele. Este posibil să auziţi sunete intermitente.

Mini-dozatorul automat încărcat va adera la piele. Asiguraţi-vă că toată suprafaţa adezivă este lipită pe piele. Pentru a asigura lipirea completă, treceţi cu degetul peste marginile suprafeţei adezive.

Asiguraţi-vă că mini-dozatorul automat încărcat nu este în apropierea hainelor şi că este într-o poziţie care vă permite să vedeţi tot timpul lumina albastră.

- **Nu** încercaţi că schimbaţi poziţia mini-dozatorului automat încărcat după ce a fost plasat pe piele.

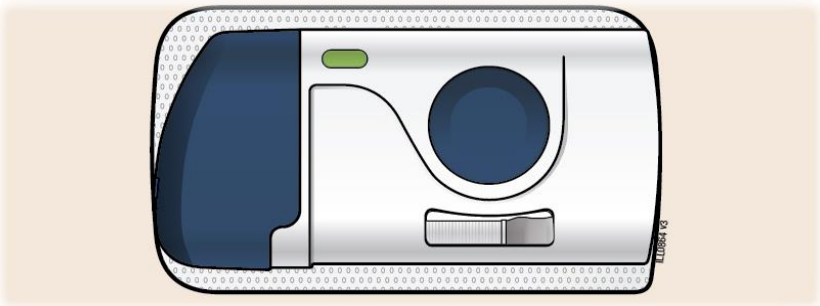
M	**Apăsaţi cu putere şi eliberaţi** butonul declanşator. Indicatorul luminos de culoare verde şi un clic indică faptul că a început injectarea.



- Este posibil să auziţi un sunet de pompare.
- Este posibil să simţiţi o înţepătură de ac.
- Asiguraţi-vă că vedeţi culoarea verde pentru semnalul luminos intermitent.
- Este posibil să auziţi sunete intermitente care indică faptul că injectarea a început.

Important: Dacă medicamentul se scurge din mini-dozatorul automat încărcat adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

N	**Injectarea durează aproximativ 5 minute. Indicatorul luminos intermitent rămâne aprins permanent, iar dispozitivul scoate sunete intermitente atunci când injectarea este încheiată.**



Indicator luminos intermitent

5 minute

Este normal ca în timpul injectării să se audă cum porneşte şi se opreşte un sunet ca de pompă.

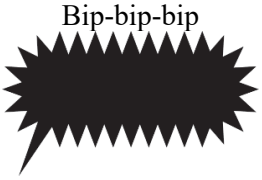
- În timpul injectării pot fi efectuate activităţi fizice moderate, cum ar fi a merge pe jos, a vă întinde şi a vă apleca după obiecte.

Indicator luminos constant

Injectarea este încheiată atunci când:

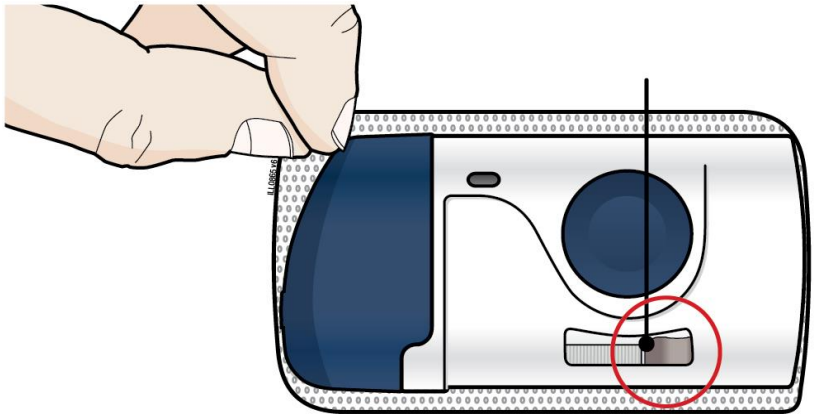
- Indicatorul luminos verde intermitent rămâne aprins permanent.
- Auziţi mai multe sunete intermitente.

Bip-bip-bip



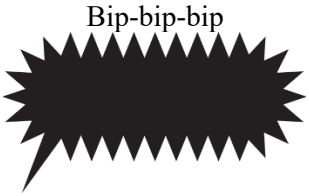
	Etapa 4: Finalizare
O	**După încheierea injectării, prindeţi de suprafaţa adezivă pentru a dezlipi cu atenţie mini-dozatorul automat de pe piele. După dezlipire, verificaţi fereastra de vizualizare a medicamentului. Lumina verde ar trebui să fie acum stinsă.**

Piston utilizat



Indicator luminos stins

Bip-bip-bip



Verificaţi dacă pistonul utilizat umple complet fereastra de vizualizare a medicamentului, iar lumina verde permanentă se stinge, indicând faptul că toată cantitatea de medicament a fost injectată. Dacă pistonul nu a umplut complet fereastra, luaţi legătura cu medicul dumneavoastră.

- După utilizare, mini-dozatorul automat va scoate sunete intermitente în momentul îndepărtării de pe piele.
- Este normal să vedeţi câteva picături de lichid pe piele după îndepărtarea mini-dozatorului automat utilizat.

P	**Aruncaţi mini-dozatorul automat utilizat în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite.**

- Mini-dozatorul automat conţine baterii, componente electronice şi un ac.
- Puneţi mini-dozatorul automat utilizat în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite imediat după utilizare. **Nu** aruncaţi mini-dozatorul automat pe calea reziduurilor menajere.
- Discutaţi cu personalul medical care vă tratează despre cum trebuie aruncat acest dispozitiv în mod corespunzător. Pot exista reglementări locale în acest sens.
- **Nu** scoateţi cartuşul utilizat din mini-dozatorul automat.
- **Nu** reutilizaţi mini-dozatorul automat.
- **Nu** reciclaţi mini-dozatorul automat sau recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite şi nu le aruncaţi pe calea reziduurilor menajere.

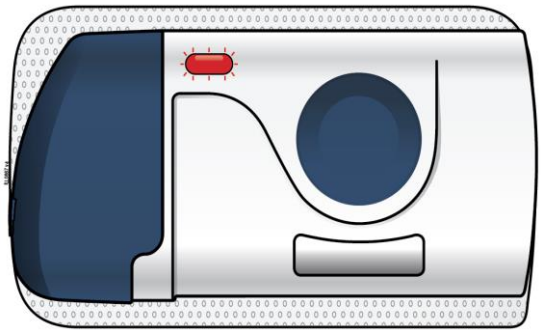
Important: Nu lăsaţi niciodată recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuţite la vederea şi îndemâna copiilor.

Q	**Examinaţi locul de administrare a injecţiei.**

Dacă vedeţi sânge, ţineţi apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. **Nu** frecaţi locul de administrare a injecţiei. Puneţi un plasture dacă este necesar.

Probleme de funcţionare

Cum trebuie să procedaţi dacă indicatorul luminos al mini-dozatorului automat încărcat clipeşte intermitent pe culoarea roşie în mod continuu şi auziţi sunete intermitente.



Indicator luminos intermitent de avertizare

bip-bip-bip-bip-bip

Încetaţi utilizarea mini-dozatorului automat încărcat. Dacă mini-dozatorul automat este lipit de piele, îndepărtaţi-l cu grijă.

Condiţii de mediu suplimentare

Limitele relative ale intervalului de umezeală sunt 15% - 85%.
Limitele intervalului de altitudine sunt între -300 metri şi 3500 metri.
În timpul injectării, ţineţi mini-dozatorul automat la minimum 30 cm distanţă de alte dispozitive electronice cum ar fi telefoanele mobile.
Avertizare: Nu interveniţi asupra dispozitivului.
Limitele intervalului de temperatură în care poate funcţiona mini-dozatorul automat sunt 15°C - 40°C.
www.devicepatents.com

TABLOU DE SIMBOLURI					
Nu utilizaţi dacă ambalajul este deteriorat	Feriţi de umezeală	Consultaţi Instrucţiunile de utilizare	Componentă aplicată de tip BF	De unică utilizare	Sterilizat folosind oxid de etilenă

CE 0344

Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, S.U.A.

EC REP Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, Olanda