ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).

Repatha es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en células ováricas de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).
Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (SureClick).
Solución inyectable (inyectable) (minidosificador automático).

La solución es entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y está prácticamente libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Repatha está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, como complemento a la dieta:

- en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Repatha está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Repatha está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de C-LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a los efectos sobre el C-LDL, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con evolocumab, se deben excluir las causas secundarias de la hiperlipidemia o dislipidemia mixta (p. ej., el síndrome nefrótico y el hipotiroidismo).

Posología

Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica)

Adultos y pacientes pediátricos (a partir de 10 años)
La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años
La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos
La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección 4.4 para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos menores de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) o hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFho), ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemias.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Evolocumab se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, esté amoratada, enrojecida o dura.

Evolocumab no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única jeringa precargada.
La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres jeringas precargadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única pluma precargada.
La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres plumas precargadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando un único cartucho con el minidosificador automático.

Repatha está pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir una formación adecuada. La administración de evolocumab también puede realizarla una persona que haya sido formada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de C-LDL. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado (ver sección 5.2). Evolocumab se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
El capuchón de la aguja de la jeringa de vidrio precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La interacción farmacocinética entre las estatinas y evolocumab se evaluó en los ensayos clínicos. Se observó un aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento de evolocumab en pacientes con administración concomitante de estatinas. Este aumento del aclaramiento en cierta medida se debe al aumento por parte de las estatinas de la concentración de Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9), que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab sobre los lípidos. No es necesario ajustar la dosis de estatinas cuando se utilizan en combinación con evolocumab.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas entre evolocumab y medicamentos hipolipemiantes distintos de las estatinas y la ezetimiba.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Repatha en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se debe utilizar Repatha durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con evolocumab.

Lactancia

Se desconoce si evolocumab se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños alimentados mediante lactancia materna.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna o interrumpir/no iniciar el tratamiento con Repatha tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto de evolocumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron ningún efecto sobre las variables de fertilidad a niveles de exposición del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) muy superiores a los de los pacientes que reciben dosis de evolocumab de 420 mg una vez al mes (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con las dosis recomendadas son nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotales controlados y de notificación espontánea se muestran en la tabla 1, que aparece a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) y muy raras (< 1/10 000).

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	Erupción cutánea	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Artralgia	Frecuentes
	Mialgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección[1]	Frecuentes
	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuentes

[1] Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

El perfil de seguridad fue consistente entre los sujetos con un nivel de C-LDL < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) o < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) tras el nivel basal y los sujetos con un nivel de C-LDL tras el nivel basal más elevado (≥ 40 mg/dl [1,03 mmol/l]), con una mediana (Q1, Q3) de exposición a Repatha de 84,2 (78,1; 89,8) meses en sujetos que continuaron el tratamiento con Repatha y de 59,8 (52,8; 60,3) meses en sujetos tratados con placebo que cambiaron a Repatha en un estudio de extensión abierto.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección
Las reacciones en el lugar de la inyección más frecuentes fueron hematoma, eritema, hemorragia, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y homocigótica. Para evaluar los efectos de Repatha se realizó un ensayo

clínico en 158 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. No se identificaron nuevos problemas de seguridad y los datos de seguridad en esta población pediátrica fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido del producto en adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Veintiséis pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar homocigótica han sido tratados con Repatha en estudios clínicos realizados con pacientes de entre ≥ 10 y < 18 años. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes pediátricos y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Población de edad avanzada

De los 24 671 pacientes tratados con evolocumab en los estudios clínicos doble ciego, 11 126 (45,1%) tenían ≥ 65 años y 2 132 (8,6%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 0,3% de los pacientes (48 de 17 992 pacientes) tratados con al menos una dosis de evolocumab dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes cuyo suero dio positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dio positivo. La presencia de anticuerpos de unión antievolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de evolocumab.

No se detectó desarrollo de anticuerpos antievolocumab en ensayos clínicos con pacientes pediátricos tratados con Repatha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se observaron efectos adversos en estudios en animales con exposiciones hasta 300 veces superiores a las de los pacientes tratados con 420 mg de evolocumab una vez al mes.

No existe tratamiento específico para la sobredosis de evolocumab. En caso de sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento sintomático y establecer las medidas de apoyo necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, otros agentes modificadores de los lípidos, código ATC: C10AX13

Mecanismo de acción

Evolocumab se une selectivamente a PCSK9 y evita que el PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) en la superficie de las células hepáticas, impidiendo así la degradación del rLDL mediado por PCSK9. El aumento de los niveles de rLDL en el hígado provoca la reducción del colesterol LDL (C-LDL) en suero.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, evolocumab redujo el PCSK9 libre, el C-LDL, el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Una única administración subcutánea de 140 mg o 420 mg de evolocumab provocó una supresión máxima del PCSK9 libre circulante a las 4 horas seguida de una reducción de C-LDL, alcanzando un valor nadir medio en respuesta a los 14 y 21 días, respectivamente. Los cambios en el PCSK9 libre y las lipoproteínas en suero eran reversibles tras la interrupción del tratamiento con evolocumab. No se observó ningún aumento del PCSK9 libre o el C-LDL por encima del valor basal durante el periodo de lavado de evolocumab, lo que sugiere que los mecanismos compensatorios que aumentan la producción de PCSK9 y C-LDL no se activan durante el tratamiento.

Las pautas terapéuticas subcutáneas de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes fueron equivalentes en lo que a la reducción media de C-LDL se refiere (media de las semanas 10 y 12) al provocar ambos una reducción de entre el 57% y el 72% respecto al valor basal en comparación con placebo. El tratamiento con evolocumab provocó una reducción similar de C-LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

Con evolocumab, la reducción de C-LDL de entre aproximadamente el 55 y el 75% se logró incluso en la semana 1 y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. La respuesta máxima por lo general se obtuvo en el plazo de 1 o 2 semanas tras iniciar el tratamiento con 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes. Evolocumab fue eficaz respecto a placebo y ezetimiba en todos los subgrupos, sin diferencias notables entre ellos; los subgrupos estaban determinados por la edad, raza, sexo, región, índice de masa corporal, riesgo según el Programa Nacional de Educación en Colesterol, hábito tabáquico actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CC) basales, antecedentes familiares de CC prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico o ninguno), hipertensión, dosis e intensidad de estatinas, PCSK9 libre basal, C-LDL basal y TG basales.

En el 80-85% de todos los pacientes con hiperlipidemia primaria tratados con cualquier dosis, evolocumab demostró una reducción del C-LDL ≥ 50% en la media de las semanas 10 y 12. Hasta un 99% de los pacientes tratados con cualquier dosis de evolocumab alcanzaron un nivel de C-LDL < 2,6 mmol/l y hasta un 95% alcanzaron un nivel de C-LDL < 1,8 mmol/l en la media de las semanas 10 y 12.

Combinación con una estatina y con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes

LAPLACE-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 12 semanas de duración en el que participaron 1 896 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que fueron aleatorizados para recibir evolocumab en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Evolocumab se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina.

Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina y en comparación con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina ($p < 0,05$); asimismo, redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) en comparación con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$) (ver tablas 2 y 3).

RUTHERFORD-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia

familiar heterocigótica en tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,05$) (ver tabla 2).

Tabla 2. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 (%, IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/ C-HDL %	Relación ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos de rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina combinadas)	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 (HFHe)	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)

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, HFHe = hipercolesterolemia familiar heterocigótica, [a] valor de $p < 0,05$ en comparación con placebo, [b] valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Pacientes intolerantes a las estatinas

GAUSS-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con ezetimiba y de 12 semanas de duración en el que participaron 307 pacientes intolerantes a las estatinas o incapaces de tolerar una dosis eficaz de una estatina. Repatha redujo significativamente el C-LDL en comparación con ezetimiba ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con ezetimiba ($p < 0,001$) (ver tabla 3).

Tratamiento en ausencia de estatinas

MENDEL-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y ezetimiba y de 12 semanas de duración sobre la administración de Repatha en el que participaron 614 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo y ezetimiba ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo y ezetimiba ($p < 0,001$) (ver tabla 3).

Tabla 3. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con ezetimiba en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 (%, IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/ C-HDL %	Relación ApoB/ ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupo de atorvastatina combinada)	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 (intolerantes a estatinas)	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 (tratamiento en ausencia de estatinas)	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)

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta,
[a] valor de $p < 0,05$ en comparación con ezetimiba, [b] valor de $p < 0,001$ en comparación con ezetimiba,
[c] valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con ezetimiba.

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

DESCARTES fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 52 semanas de duración en el que participaron 901 pacientes con hiperlipidemia controlados únicamente con dieta o bien que seguían un tratamiento con atorvastatina o una combinación de atorvastatina y ezetimiba. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal a las 52 semanas en comparación con placebo ($p < 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 1 año, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 a la 52. La reducción del C-LDL respecto al valor basal en la semana 52 en comparación con placebo no variaba en función del tratamiento hipolipemiante de base optimizado según los niveles de C-LDL y el riesgo cardiovascular que tenía el paciente.

Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 en la semana 52 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver tabla 4).

Tabla 4. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 52 (%, IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Relación CT/ C-HDL %	Relación 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)

Leyenda: QM = una vez al mes, [a] valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con placebo, [b] valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

OSLER y OSLER-2 fueron dos estudios de extensión, abiertos, controlados y aleatorizados para valorar la seguridad y eficacia de Repatha a largo plazo en pacientes que finalizaron el tratamiento en un estudio original. En cada estudio de extensión, los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir Repatha más el tratamiento estándar (grupo de evolocumab) o únicamente el tratamiento estándar (grupo control) durante el primer año del estudio. Al final del primer año (semana 52 en OSLER y 48 en OSLER-2), los pacientes pasaron al período de solo Repatha en el que todos los pacientes recibieron Repatha en abierto durante 4 años más (OSLER) o 2 años más (OSLER-2).

En OSLER se incluyeron un total de 1 324 pacientes. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento continuaron durante 272 semanas, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 260 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 se incluyeron un total de 3 681 pacientes. Repatha redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 48 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 hasta la 104 del estudio de extensión abierto. Repatha redujo significativamente el CT, la ApoB, el C-no-HDL, el CT/C-HDL, la ApoB/ApoA1, el C-VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el C-HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y la semana 48 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p nominal < 0,001). El C-LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Repatha al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

TAUSSIG fue un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico para valorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Repatha, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluida la hipercolesterolemia familiar homocigótica. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 194 pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho) y 106 con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Todos los pacientes del estudio se trataron inicialmente con Repatha en dosis de 420 mg una vez al mes, excepto los que recibían aféresis de lípidos en el momento de la inclusión, que empezaron con 420 mg de Repatha cada 2 semanas. La frecuencia de la dosis en los pacientes que no recibían aféresis podía ajustarse hasta 420 mg cada 2 semanas en función de la respuesta del C-LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho) (ver tabla 5).

Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho).

Tabla 5. Efecto de evolocumab en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no HFho) - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la EA (n = 191)	Semana 24 de la EA (n = 191)	Semana 36 de la EA (n = 187)	Semana 48 de la EA (n = 187)	Semana 96 de la EA (n = 180)	Semana 144 de la EA (n = 180)	Semana 192 de la EA (n = 147)	Semana 216 de la EA (n = 96)
HF grave (no HFho) (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)

Leyenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de C-LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la hipercolesterolemia familiar grave (no HFho).

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar heterocigótica en pacientes pediátricos

HAUSER-RCT fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y de grupos paralelos de 24 semanas de duración realizado con 158 pacientes pediátricos de entre 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los pacientes debían seguir una dieta baja

en grasas y estar recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base optimizado (dosis óptimas de estatinas, sin requerir aumento de la dosis). Los pacientes incluidos se aleatorizaron en una proporción 2:1 para recibir por vía subcutánea 420 mg de Repatha una vez al mes durante 24 semanas, o bien placebo.

La variable primaria de la eficacia de este ensayo fue el porcentaje de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal. La diferencia entre Repatha y el placebo en el porcentaje medio de cambio en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 38% (IC 95% 45%, 31%; p < 0,0001). La reducción de la media de mínimos cuadrados del error estándar (EE) (p < 0,0001) en el C-LDL en la semana 24 con respecto al nivel basal fue del 44% (2%) en el grupo de Repatha y del 6% (3%) en el grupo de placebo. La media absoluta de valores de C-LDL en la semana 24 fue de 2,69 mmol/l (104 mg/dl) en el grupo de Repatha y de 4,45 mmol/l (172 mg/dl) en el grupo de placebo. Se observaron reducciones del C-LDL desde la primera evaluación tras el nivel basal, en la semana 12, que se mantuvieron durante todo el ensayo.

La variable secundaria de este ensayo fue la media del porcentaje de cambio en el C-LDL en las semanas 22 y 24 con respecto al nivel basal (donde la semana 22 representó el valor máximo y la semana 24 representó el valor mínimo del intervalo de dosificación una vez al mes por vía subcutánea), lo que proporciona información sobre el efecto del tratamiento con Repatha promediado en el tiempo durante todo el intervalo de dosis. La media de mínimos cuadrados de la diferencia del tratamiento entre Repatha y placebo en lo que respecta al cambio porcentual medio del C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 22 y 24 fue del 42% (IC 95% 48%, 36%; p < 0,0001). Para ver resultados adicionales, consulte la tabla 6.

Tabla 6. Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 24 (%, IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/ C-HDL (%)	Relación ApoB/ ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (pacientes pediátricos con HFhe)	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 = una vez al mes (vía subcutánea), IC = intervalo de confianza, C-LDL = colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, ApoB = apolipoproteína B, ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total
Todos los valores ajustados de $p < 0,0001$
N = número de pacientes aleatorizados y que recibieron dosis en el grupo completo de análisis.

HAUSER-OLE fue un ensayo abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración en el que se administró Repatha a 150 pacientes pediátricos de 10 a 17 años con HFhe que procedían del ensayo HAUSER-RCT e incluyó a 13 pacientes pediátricos con HFho *de novo*. Los pacientes debían seguir una dieta baja en grasas y recibir un tratamiento hipolipemiante de base. Todos los pacientes con HFhe del estudio recibieron 420 mg de Repatha por vía subcutánea una vez al mes (mediana de la duración de la exposición: 18,4 meses). Los cambios porcentuales medios (EE) en el C-LDL calculados desde el nivel basal fueron: -44,4% (1,7%) en la semana 12, -41,0% (2,1%) en la semana 48 y -35,2% (2,5%) en la semana 80.

El cambio porcentual medio (EE) desde el nivel basal hasta la semana 80 en otros parámetros lipídicos fue: -32,1% (2,3%) C-no-HDL, -25,1% (2,3%) ApoB, -28,5% (2,0%) relación CT/C-HDL, -30,3% (2,2%) relación ApoB/ApoA1 y -24,9% (1,9%) CT.

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica

TESLA fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 49 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas o secuestradores de ácidos biliares), redujo significativamente el C-LDL y la ApoB en la semana 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver tabla 7). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 7. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 12 (%, IC 95%)

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Relación CT/ C-HDL %	Relación ApoB/ ApoA1 %
TESLA (HFho)	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)

Leyenda: HFho = hipercolesterolemia familiar homocigótica, QM = una vez al mes, [a] valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con placebo, [b] valor de $p < 0,001$ en comparación con placebo.

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL de entre aproximadamente el 20 y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre aproximadamente el 10 y el 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis (ver tabla 8). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Las reducciones del C-LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 14 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 8. Efecto de evolocumab en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la EA	Semana 24 de la EA	Semana 36 de la EA	Semana 48 de la EA	Semana 96 de la EA	Semana 144 de la EA	Semana 192 de la EA	Semana 216 de la EA
HFho (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)
Sin aféresis (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)
Con aféresis (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)

Leyenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la HFho.

HAUSER-OLE fue un ensayo abierto, de un solo grupo y multicéntrico de 80 semanas de duración realizado con 12 sujetos con HFho para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de Repatha en la reducción del C-LDL en pacientes pediátricos de ≥ 10 a < 18 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Los pacientes debían seguir una dieta baja en grasas y recibir un tratamiento hipolipemiante de base. Todos los pacientes del estudio recibieron 420 mg de Repatha por vía subcutánea una vez al mes. La mediana (Q1, Q3) del C-LDL en el nivel basal fue de 10,29 mmol/l (8,87; 12,28 mmol/l) 398 mg/dl (343; 475 mg/dl). El cambio porcentual en la mediana (Q1, Q3) del C-LDL en la semana 80 con respecto al nivel basal fue del -14% (-41; 4). Se observaron reducciones del C-LDL desde la primera evaluación en la semana 12 y se mantuvieron durante todo el ensayo; el intervalo de la mediana de reducción fue de entre el 12% (-3; 32) y el 15% (-4; 39). Para ver resultados adicionales, consulte la tabla 9.

Tabla 9. Efectos del tratamiento con evolocumab en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual en la mediana (Q1, Q3) desde el nivel basal hasta la semana 80

Estudio	Pauta terapéutica	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	ApoB (%)	Relación CT/ C-HDL (%)	Relación ApoB/ ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (pacientes pediátricos con HFho)	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 = una vez al mes (vía subcutánea); C-LDL = colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total
N = número de pacientes aleatorizados y que recibieron dosis en el conjunto de análisis intermedio.

Efecto sobre la carga de enfermedad aterosclerótica

Los efectos de Repatha 420 mg una vez al mes sobre la carga de enfermedad aterosclerótica, medido con ecografía intravascular (IVUS), se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 78 semanas de duración en 968 pacientes con enfermedad arterial coronaria y con tratamiento estable de base con dosis óptimas de estatinas. Repatha redujo el volumen porcentual de ateroma (VPA; 1,01% [IC 95% 0,64; 1,38], p < 0,0001) y el volumen total de ateroma (VTA; 4,89 mm^3 [IC 95% 2,53; 7,25], p < 0,0001) comparado con placebo. Cuando se midió el volumen porcentual de ateroma, se observó regresión de la aterosclerosis en el 64,3% (IC 95% 59,6; 68,7) y en el 47,3% (IC 95% 42,6; 52,0) de los pacientes que recibieron Repatha o placebo respectivamente. Cuando se midió el volumen total de ateroma, se observó regresión aterosclerótica en el 61,5% (IC 95% 56,7; 66,0) y el 48,9% (IC 95% 44,2; 53,7) de los pacientes que recibieron Repatha o placebo respectivamente. El estudio no investigó la correlación entre la regresión de la enfermedad aterosclerótica y los eventos cardiovasculares.

Efecto sobre la morfología de la placa aterosclerótica coronaria

Los efectos de Repatha 420 mg una vez al mes sobre las placas ateroscleróticas coronarias fueron evaluados, mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 52 semanas de duración, que incluyó pacientes adultos que iniciaron tratamiento con dosis máximas toleradas de estatina dentro de los 7 días posteriores a un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Para la variable primaria del cambio absoluto en el FCT mínimo (espesor de la capa fibrosa) en el mismo segmento de una arteria con respecto al valor basal, la media de mínimos cuadrados (MC) (IC del 95%) aumentó con respecto al valor basal en 42,7 µm (32,4; 53,1) en el grupo de Repatha y 21,5 µm (10,9; 32,1) en el grupo de placebo, es decir, 21,2 µm adicionales (4,7; 37,7) en comparación con el placebo (p = 0,015; diferencia del 38% [p = 0,041]). Los hallazgos secundarios notificados muestran diferencias derivadas del tratamiento entre las que se incluyen el cambio en la media del FCT mínimo (aumento de 32,5 µm

[12,7; 52,4]; p = 0,016) y el cambio absoluto en el arco lipídico máximo (-26° [-49,6; -2,4]; p = 0,041).

Reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

El estudio de eventos cardiovasculares con Repatha (FOURIER) fue un estudio aleatorizado, dirigido por eventos, doble ciego de 27 564 pacientes, de edades comprendidas entre 40 y 86 años (edad media 62,5 años), con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; el 81% había sufrido un infarto de miocardio previo, el 19% había sufrido un ictus previo y el 13% padecía enfermedad arterial periférica. Más del 99% de los pacientes recibía tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad y al menos un tratamiento cardiovascular adicional como agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina; la mediana (Q1, Q3) del nivel basal de C-LDL fue 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). El riesgo cardiovascular absoluto estaba balanceado entre los grupos de tratamiento, además del índice de eventos todos los pacientes tenían al menos 1 factor de riesgo cardiovascular mayor o 2 menores; el 80% tenía hipertensión, el 36% tenía diabetes mellitus, y el 28% eran fumadores diarios. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir Repatha (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo; los pacientes se siguieron durante una media de 26 meses.

Se observó una reducción sustancial del C-LDL a lo largo del estudio, alcanzando una mediana de rangos de C-LDL de 0,8 a 0,9 mmol/l en cada evaluación; el 25% de los pacientes alcanzaron concentraciones de C-LDL por debajo de 0,5 mmol/l. A pesar de los niveles muy bajos de C-LDL alcanzados, no se observaron nuevos problemas de seguridad (ver sección 4.8); las frecuencias de diabetes de nueva aparición y de eventos cognitivos fueron comparables en pacientes que alcanzaron niveles de C-LDL < 0,65 mmol/l y aquellos con niveles más altos de C-LDL.

Repatha redujo de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares definido como la variable compuesta de tiempo hasta la primera muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable (ver tabla 10); las curvas de Kaplan-Meier para las variables primaria y secundaria clave compuestas se separaron aproximadamente a los 5 meses (ver figura 1 para la curva de Kaplan-Meier de MACE a tres años). El riesgo relativo de la variable compuesta de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus) se redujo de forma significativa en un 20%. El efecto del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos (incluyendo edad, tipo de enfermedad, C-LDL basal, intensidad de la estatina basal, uso de ezetimiba y diabetes) y fue causado por una reducción del riesgo de infarto de miocardio, ictus y revascularización coronaria; no se observó una diferencia significativa en mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, sin embargo el estudio no estaba diseñado para detectar esa diferencia.

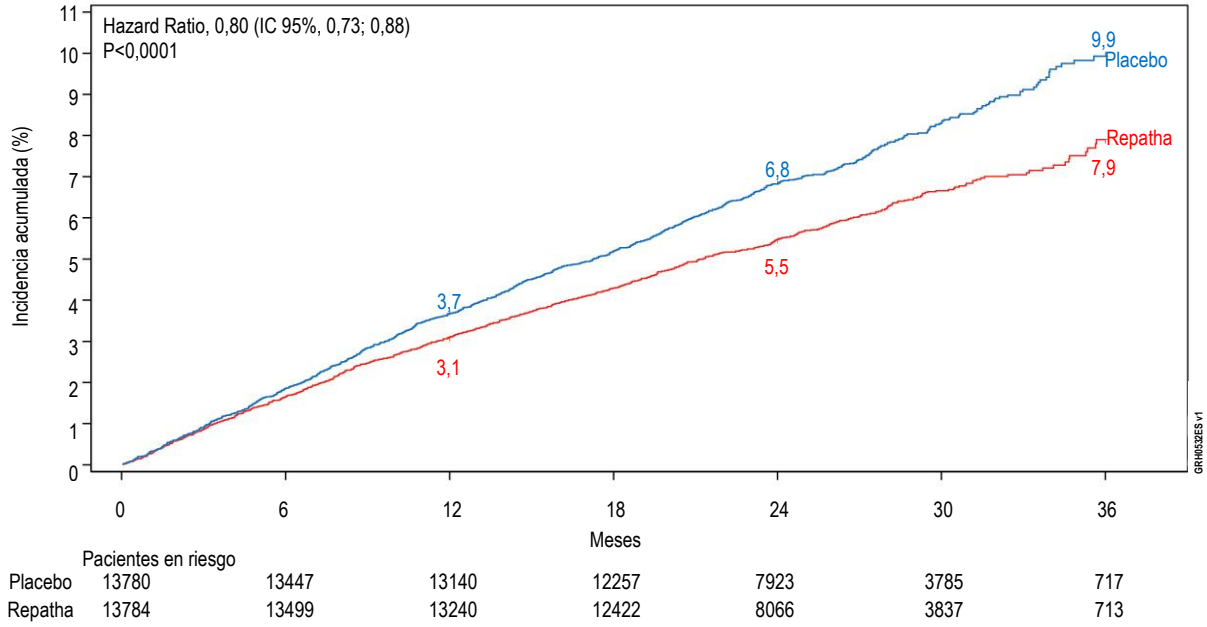
Tabla 10. Efecto de evolocumab en los eventos cardiovasculares mayores

	Placebo (N = 13 780) n (%)	**Evolocumab (N = 13 784) n (%)**	**Hazard ratio[a] (IC 95%)**	**Valor de p[b]**
MACE+ (compuesta de MACE, revascularización coronaria, u hospitalización por angina inestable)	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus)	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Muerte cardiovascular	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalidad por cualquier causa	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Infarto de miocardio (mortal/no mortal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001[c]
Ictus (mortal/no mortal)[d]	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101[c]

	Placebo (N = 13 780) n (%)	Evolocumab (N = 13 784) n (%)	Hazard ratio[a] (IC 95%)	Valor de p[b]
Revascularización coronaria	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001[c]
Hospitalización por angina inestable[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

[a] Basado en un modelo de Cox estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS).
[b] Test de rango logarítmico bilateral estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS.
[c] Significación nominal.
[d] El efecto del tratamiento sobre el ictus fue debido a una reducción del riesgo del ictus isquémico; no hubo efecto sobre el ictus hemorrágico o el ictus indeterminado.
[e] La evaluación del tiempo hasta hospitalización por angina inestable se realizó *ad-hoc*.

Figura 1. Tiempo hasta un evento MACE (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ictus); Kaplan-Meier a 3 años



FOURIER-OLE (estudio 1 y estudio 2) consistió en dos estudios de extensión, multicéntricos, de un solo grupo y abiertos para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia a largo plazo de Repatha en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida que finalizaron el estudio FOURIER. Los pacientes incluidos recibieron 140 mg de Repatha cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes durante aproximadamente 5 años y continuaron con un tratamiento de base con estatinas de intensidad moderada (22,2%) o alta (74,8%). De los 5 031 pacientes que recibieron al menos una dosis de Repatha en el estudio 1, 2 499 pacientes recibieron Repatha y 2 532 pacientes recibieron placebo en el estudio FOURIER. De los 1 599 pacientes que recibieron al menos una dosis de Repatha en el estudio 2, 854 pacientes recibieron Repatha y 745 pacientes recibieron placebo en el estudio FOURIER. Una vez finalizado el estudio 1 y el estudio 2, los pacientes aleatorizados en el grupo de Repatha en el estudio FOURIER tuvieron una exposición total a Repatha de hasta 8,4 años (mediana de 85,4 meses) y 8,0 años (mediana de 80,2 meses), y los pacientes aleatorizados en el grupo de placebo tuvieron una exposición total a Repatha de hasta 5,25 años (mediana de 60,0 meses) y 4,9 años (mediana de 55,1 meses), respectivamente.

Combinando los estudios 1 y 2, el 72,4% (n = 4 802) de los pacientes alcanzó un nivel más bajo de C-LDL < 25 mg/dl (0,65 mmol/l) tras el nivel basal, el 87,0% (n = 5 765) de los pacientes alcanzó un nivel de C-LDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) y el 11,9% (n = 792) de los pacientes tuvieron un nivel de C-LDL ≥ 40 mg/d (1,03 mmol/l) en todas las mediciones tras el nivel basal. De los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL bajo tras el nivel basal (< 25 mg/dl o < 40 mg/dl), la incidencia total de acontecimientos adversos derivados del tratamiento fue del 80,0% en los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL < 25 mg/dl y del 82,7% en los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL

< 40 mg/dl, en comparación con el 85,0% en los pacientes con un nivel de C-LDL ≥ 40 mg/dl. La incidencia total de acontecimientos adversos graves derivados del tratamiento fue del 37,7% en los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL < 25 mg/d y del 40,0% en los pacientes que alcanzaron un nivel de C-LDL < 40 mg/dl, en comparación con el 41,5% en los pacientes con un nivel de C-LDL ≥ 40 mg/dl.

La reducción porcentual media de C-LDL desde la evaluación inicial se mantuvo estable durante el estudio de extensión abierto y varió del 53,4% al 59,1% en el estudio 1 y del 62,5% al 67,2% en el estudio 2, independientemente del grupo de tratamiento aleatorizado original del paciente en el estudio FOURIER. Esto parece traducirse en una tasa de incidencia numéricamente inferior de la variable cardiovascular exploratoria adjudicada compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus para los pacientes que recibieron Repatha en el estudio FOURIER y en los estudios FOURIER-OLE en comparación con los pacientes que recibieron placebo en el estudio FOURIER y Repatha en los estudios FOURIER-OLE.

En general, no se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en estos estudios.

Efectos del C-LDL durante la fase aguda del síndrome coronario agudo (SCA)

EVOPACS fue un estudio en un solo país, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en el que participaron 308 pacientes con SCA en los que se inició tratamiento con evolocumab en el hospital, entre las 24 y las 72 horas desde el inicio del SCA.

Si los pacientes no estaban recibiendo tratamiento con estatinas o estaban recibiendo un tratamiento con estatinas diferente a atorvastatina 40 mg antes de la selección, este se interrumpió y se inició un tratamiento con atorvastatina 40 mg una vez al día. La aleatorización se estratificó según el centro de estudio y según la presencia de tratamiento estable con estatinas en las ≥ 4 semanas anteriores al reclutamiento. La mayoría de los pacientes (241 [78%]) no estaban recibiendo un tratamiento estable con estatinas en las ≥ 4 semanas anteriores a la selección y la mayoría (235 [76%]) no estaban recibiendo estatinas en el nivel basal. En la semana 4, 281 (97%) pacientes estaban recibiendo un tratamiento con estatinas de alta intensidad. Evolocumab, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el C-LDL desde el valor basal hasta la semana 8 en comparación con placebo ($p < 0,001$). La reducción media (DE) en el C-LDL calculado desde el nivel basal hasta la semana 8 fue del 77,1% (15,8%) en el grupo de evolocumab y 35,4% (26,6%) en el grupo de placebo con una diferencia media de mínimos cuadrados (IC 95%) del 40,7% (36,2%, 45,2%). Los valores basales de C-LDL fueron de 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) en el grupo de evolocumab y de 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) en el grupo de placebo. Las reducciones de C-LDL de este estudio fueron consistentes con estudios previos en los que se añadió evolocumab a un tratamiento hipolipemiante estable, como demostraron los niveles de C-LDL en el brazo de tratamiento en la semana 8 de este estudio (reflejando el efecto estable del tratamiento con estatinas de alta intensidad en ambos grupos de tratamiento), de 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) y 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) en los grupos de evolocumab más atorvastatina y de placebo más atorvastatina, respectivamente.

Los efectos de evolocumab en esta población de pacientes fueron consistentes con los observados en estudios previos en el programa de desarrollo clínico de evolocumab, y no se detectaron nuevos problemas de seguridad.

Reducción del riesgo cardiovascular en adultos con alto riesgo de eventos CV sin IM o ictus previo

VESALIUS-CV fue un estudiomulticéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos sobre los resultados cardiovasculares de evolocumab en 12 257 pacientes adultos (6 129 en el grupo de evolocumab; 6 128 en el grupo de placebo) con riesgo cardiovascular elevado que aún no habían sufrido un infarto de miocardio o un ictus.

Los pacientes elegibles presentaban enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) establecida, que incluía enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica o, en ausencia de ECVA conocida establecida al inicio del estudio, se requería que tuvieran diabetes mellitus.

Los pacientes debían presentar unos niveles de C-LDL ≥ 2,3 mmol/l (≥ 90 mg/dl) o de C-no-HDL ≥ 3,1 mmol/l (≥ 120 mg/dl) o ApoB ≥ 1,56 µmol/l (≥ 80 mg/dl) en tratamiento hipolipemiante de base estable. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir inyecciones subcutáneas de evolocumab (140 mg cada 2 semanas) o placebo cada 2 semanas. La mediana de duración del seguimiento fue de 55,1 meses. En total, el 97,8% de los pacientes finalizaron el estudio.

La media (DE) de edad al inicio del estudio era de 65,4 (6,9) años, teniendo el 56,0% al menos 65 años; el 42,5% eran mujeres. En cuanto a los diagnósticos previos de enfermedad cardiovascular, el 45,1% tenía una enfermedad arterial coronaria significativa, el 9,9% enfermedad cerebrovascular aterosclerótica significativa, el 17,4% enfermedad arterial periférica significativa, el 58,1% padecía diabetes mellitus (1,4% de tipo 1; 56,8% de tipo 2) y el 32,1% presentaban diabetes mellitus de alto riesgo sin evidencias de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Entre los factores de riesgo basales adicionales seleccionados se incluyeron cualquier tipo de diabetes o síndrome metabólico en un paciente con enfermedad arterial coronaria, cerebral o periférica (30,2%), y C-LDL ≥ 3,36 mmol/l (≥ 130 mg/dl), C-no-HDL ≥ 4,14 mmol/l (≥ 160 mg/dl) o ApoB ≥ 2,3 µmol/l (≥ 120 mg/dl) (50,8%). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con una pauta hipolipemiante de alta intensidad (72,2%), con el 67,9% en tratamiento con estatinas de alta intensidad. Se notificó el uso de alguna estatina en el 86,8% de los pacientes, y en el 19,9% ezetimiba. La mayoría de los pacientes estaban tomando al menos otro medicamento cardiovascular, que incluían agentes antiplaquetarios (66,8%), anticoagulantes (11,6%), betabloqueantes (55,1%), inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA), inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNi) o bloqueantes del receptor de angiotensina (74,9%), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) (9,7%) o agonistas del receptor de GLP-1 (5,6%). La mediana (Q1, Q3) del C-LDL al inicio del estudio fue de 3,2 (2,7; 3,9) mmol/l (122,0 [104,0; 149,0] mg/dl).

Evolocumab redujo significativamente el riesgo de la variable compuesta triple (tiempo hasta la muerte CV, infarto de miocardio o ictus isquémico, lo que ocurriera antes). En la tabla 11, a continuación, se muestran los resultados de la variable compuesta triple y de otras variables cardiovasculares. En la figura 2 se muestran las estimaciones de la curva de Kaplan-Meier de incidencia acumulada de la variable compuesta triple. La reducción del riesgo de la variable compuesta triple fue consistente entre sexos, edades, revascularización previa, estado de diabetes y en pacientes con diabetes pero sin ECVA al inicio del estudio.

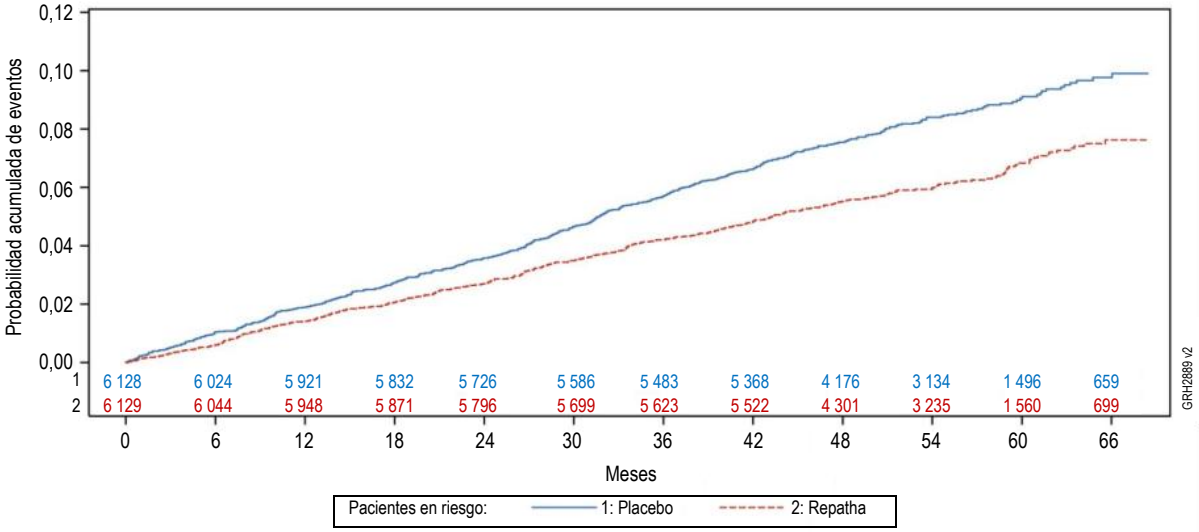
Tabla 11. Efectos del tratamiento con Evolocumab en comparación con placebo en pacientes con alto riesgo de eventos CV sin IM o ictus previo

	Placebo (N = 6 128) n (%)	**Evolocumab (N = 6 129) n (%)**	**Hazard ratio (IC 95%)**	**Valor de p**
Variable compuesta triple				
Tiempo hasta la muerte CV, infarto de miocardio o ictus isquémico, lo que ocurriera antes	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64; 0,84)	< 0,001[a]

	Placebo (N = 6 128) n (%)	Evolocumab (N = 6 129) n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Otras variables cardiovasculares				
Tiempo hasta la muerte por CC, infarto de miocardio, ictus isquémico o cualquier revascularización arterial guiada por isquemia, lo que ocurriera antes	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73; 0,89)	< 0,001[a]
Tiempo hasta la muerte por CC, infarto de miocardio o ictus isquémico, lo que ocurriera antes	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65; 0,86)	< 0,001[a]
Tiempo hasta el IM, ictus isquémico o cualquier revascularización arterial guiada por isquemia	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001[a]
Tiempo hasta la muerte por CC, IM o cualquier revascularización arterial guiada por isquemia	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72; 0,88)	< 0,001[a]
Tiempo hasta la muerte por CC o IM	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62; 0,87)	< 0,001[a]
Tiempo hasta el IM	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52; 0,79)	< 0,001[a]
Tiempo hasta cualquier revascularización arterial guiada por isquemia	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70; 0,88)	< 0,001[a]
Tiempo hasta la muerte por CC	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68; 1,16)	0,39
Tiempo hasta la muerte cardiovascular	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64; 0,98)	0,031
Tiempo hasta la muerte por cualquier causa	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70; 0,91)	< 0,001
Tiempo hasta el ictus isquémico	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62; 1,01)	0,062

CC = cardiopatía coronaria; IM = infarto de miocardio.
[a] Estadísticamente significativo.

Figura 2. Tiempo hasta un evento MACE (compuesto de muerte CV, infarto de miocardio o ictus isquémico); Kaplan-Meier a 5,5 años



Se realizaron evaluaciones en serie de los paneles lipídicos en un subgrupo de pacientes (n = 2 014) procedentes de centros y pacientes seleccionados al azar. La diferencia entre los grupos de evolocumab y placebo en el cambio porcentual medio de C-LDL desde el nivel basal a la semana 48 era del 55,3 % (IC del 95%: 51,9%; 58,8%) y desde el nivel basal a la semana 96 del 50,9% (IC del 95%: 47,1%; 54,7%). Los valores resultantes de C-LDL alcanzados en la semana 48 presentaban una

mediana (Q1, Q3) de 1,2 (0,7; 1,9) mmol/l (44,5 [26,0; 73,0] mg/dl) y 2,8 (2,2; 3,7) mmol/l (109,0 [86,0; 144,0] mg/dl) en los grupos de evolocumab y placebo, respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de evolocumab a adultos sanos, las medianas de las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados de 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una $C_{máx}$ media (DE) de 13,0 (10,4) µg/ml y una $AUC_{última}$ media (DE) de 96,5 (78,7) día•µg/ml. La administración de una dosis subcutánea única de 420 mg provocó una $C_{máx}$ media (DE) de 46,0 (17,2) µg/ml y una $AUC_{última}$ media (DE) de 842 (333) día•µg/ml. Tres dosis subcutáneas de 140 mg eran bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. A partir de modelos farmacocinéticos, se determinó que la biodisponibilidad absoluta tras la administración SC era del 72%.

Se calculó que, tras una dosis intravenosa única de 420 mg de evolocumab, el volumen (DE) de distribución medio en estado estable era de 3,3 (0,5) l, lo que sugiere que evolocumab tiene una distribución tisular limitada.

Biotransformación

Evolocumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

Se calculó que evolocumab tiene una semivida efectiva de entre 11 y 17 días.

En pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que recibían dosis altas de estatina, la exposición sistémica a evolocumab era ligeramente inferior que en sujetos que recibían dosis de estatina entre bajas y moderadas (la relación de $AUC_{última}$ 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). El aumento de aproximadamente el 20% en el aclaramiento se debe en parte a que las estatinas aumentaron la concentración de PCSK9, lo que no afectó negativamente al efecto farmacodinámico de evolocumab en los lípidos. Los análisis farmacocinéticos de la población determinaron que no existían diferencias apreciables en las concentraciones séricas de evolocumab en los pacientes con hipercolesterolemia (hipercolesterolemia no familiar o hipercolesterolemia familiar) que tomaban estatinas de forma concomitante.

Linealidad/No linealidad

Se calculó que, tras la administración de una dosis intravenosa única de 420 mg, el aclaramiento sistémico medio (DE) era de 12 (2) ml/h. En los estudios clínicos con administración subcutánea repetida durante 12 semanas, se observaron aumentos en la exposición proporcionales a la dosis con pautas terapéuticas de 140 mg y superiores. Se observó una acumulación de aproximadamente el doble o el triple en las concentraciones séricas mínimas ($C_{mín}$ (DE) 7,21 (6,6)) tras la administración de dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes ($C_{mín}$ (DE) 11,2 (10,8)); las concentraciones séricas mínimas se acercaron a un estado estable tras 12 semanas de tratamiento.

No se observaron cambios dependientes del tiempo en las concentraciones séricas durante un período de 124 semanas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Los datos de los ensayos clínicos con evolocumab no revelaron una diferencia en la farmacocinética de evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal.

En un ensayo clínico de 18 pacientes con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m^2, n = 6), con insuficiencia renal grave (eGFR de 15 a 29 ml/min/1,73 m^2, n = 6) o con enfermedad renal terminal (ERT) que recibían hemodiálisis (n = 6), la exposición a evolocumab libre, evaluada por medio de $C_{máx}$ tras la administración de una sola dosis subcutánea de 140 mg, disminuyó un 30% en los pacientes con insuficiencia renal grave y un 45% en los pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. La exposición, evaluada por medio de $AUC_{última}$, disminuyó aproximadamente un 24% en pacientes con insuficiencia renal grave y aproximadamente un 45% en pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. Se desconoce el mecanismo exacto de las diferencias farmacocinéticas, que la variación de peso corporal no ha podido explicar. Al interpretar los resultados, se deben considerar algunos factores, entre los que se incluyen el tamaño reducido de la muestra y la gran variabilidad interindividual. La farmacodinámica y la seguridad de evolocumab en pacientes con insuficiencia renal grave y ERT fueron similares a las de los pacientes con función renal normal, por lo que no hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción del C-LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal grave o ERT que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se estudiaron dosis subcutáneas únicas de 140 mg de evolocumab en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve, 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada y 8 sujetos sanos. Se observó que la exposición a evolocumab era entre un 40 y un 50% menor que en los sujetos sanos. No obstante, se observó que los niveles basales de PCSK9 y el grado y la evolución temporal de la neutralización de PCSK9 eran similares entre los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada y los voluntarios sanos. Esto dio lugar a una evolución temporal y a un alcance similares en cuanto a la reducción absoluta del C-LDL. Evolocumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.4).

Peso corporal

El peso corporal fue una covariable significativa en el análisis farmacocinético de la población afectando a las concentraciones valle de evolocumab, sin embargo no hubo impacto en la reducción del C-LDL. Tras la administración subcutánea repetida de 140 mg cada 2 semanas, las concentraciones valle en la semana 12 fueron un 147% mayores y un 70% menores en pacientes de 69 kg y 93 kg, respectivamente, que la de un paciente estándar de 81 kg. Se observó una menor influencia del peso corporal con dosis mensuales subcutáneas repetidas de 420 mg de evolocumab.

Otras poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, la raza o el sexo. La farmacocinética de evolocumab estaba influenciada por el peso corporal, pero no tenía ningún efecto notable en la reducción del C-LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en función del peso corporal.

La farmacocinética de Repatha se evaluó en 103 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HAUSER-RCT). Tras la administración por vía subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las medias (DE) de concentración sérica mínima fueron de 22,4 (14,7) µg/ml, 64,9 (34,4) µg/ml y 25,8 (19,2) µg/ml en las semanas 12, 22 y 24, respectivamente. La farmacocinética de Repatha se evaluó en 12 pacientes pediátricos de entre ≥ 10 y < 18 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HAUSER-OLE). Tras la administración por

vía subcutánea de 420 mg de Repatha una vez al mes, las medias (DE) de concentración sérica mínima fueron de 20,3 (14,6) µg/ml y 17,6 (28,6) µg/ml en las semanas 12 y 80, respectivamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Evolocumab no fue carcinogénico en hámsteres con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab a dosis de 420 mg una vez al mes. No se ha evaluado el potencial mutagénico de evolocumab.

En hámsteres y macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab a dosis de 420 mg una vez al mes, no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos ni de las hembras.

En macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab en dosis de 420 mg una vez al mes, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal ni posnatal (hasta los 6 meses de edad).

A excepción de una Respuesta Dependiente de Anticuerpos de las células T en macacos inmunizados con hemocianina de lapa (KLH, por sus siglas en inglés) después de 3 meses de tratamiento con evolocumab, no se observaron efectos adversos en hámsteres (hasta los 3 meses) ni en macacos (hasta los 6 meses) con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían evolocumab en dosis de 420 mg una vez al mes. En estos estudios, el efecto farmacológico pretendido sobre la disminución del C-LDL y colesterol total en suero fue observado y fue reversible tras la interrupción del tratamiento.

No se observaron efectos adversos en combinación con rosuvastatina durante 3 meses en macacos con exposiciones muy superiores a las de los pacientes que recibían 420 mg de evolocumab una vez al mes. Las reducciones del C-LDL y colesterol total en suero eran más pronunciadas que las observadas anteriormente con evolocumab solo, y reversibles tras la interrupción del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Prolina
Ácido acético glacial
Polisorbato 80
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

3 años.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

3 años.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

2 años.

Si se saca de la nevera, Repatha se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el envase original y se debe utilizar en el plazo de 1 mes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa precargada de un solo uso fabricada con vidrio de tipo I, con una aguja de acero inoxidable del calibre 27 G.

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex; ver sección 4.4).

Tamaño de envase de una jeringa precargada.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una pluma precargada de un solo uso fabricada con vidrio de tipo I, con una aguja de acero inoxidable del calibre 27 G.

Tamaños de envase de una, dos o tres plumas precargadas o envases múltiples que contienen 6 (3 envases de 2) plumas precargadas.

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

Solución de 3,5 ml en un cartucho de un solo uso fabricado con polímero cíclico de olefina con septo y pistón de elastómero como materiales en contacto con el medicamento, y tapón de resina. El cartucho precargado está ensamblado con un dispositivo telescópico de rosca. El cartucho ensamblado está embalado junto con el dispositivo de administración. El recorrido por donde pasa el fluido en el dispositivo de administración está fabricado con acero inoxidable y cloruro de polivinilo no-DEHP, con una aguja de acero inoxidable del calibre 29 G. El dispositivo de administración contiene pilas de óxido de plata y zinc e incluye un parche adhesivo fabricado con cinta de poliéster y un adhesivo de acrilato. El dispositivo de administración está diseñado para ser utilizado exclusivamente con el cartucho precargado ensamblado de 3,5 ml que se suministra.

Tamaños de envase de un cartucho/minidosificador automático o envase múltiple de tres (3×1) cartuchos/minidosificadores automáticos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución se debe examinar antes de su administración. La solución no debe inyectarse si contiene partículas, o si está turbia o presenta algún cambio de color. Para evitar las molestias en el lugar de la inyección, debe dejarse que el medicamento alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. Debe inyectarse todo el contenido.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/15/1016/001 – 1 jeringa precargada

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/15/1016/002 - 1 pluma precargada
EU/1/15/1016/003 - 2 plumas precargadas
EU/1/15/1016/004 - 3 plumas precargadas
EU/1/15/1016/005 - 6 (3×2) plumas precargadas (envase múltiple)

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho

EU/1/15/1016/006 – 1 cartucho embalado junto con un minidosificador automático
EU/1/15/1016/007 – 3 (3×1) cartuchos embalados junto con minidosificadores automáticos (envase múltiple)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 julio 2015
Fecha de la última renovación: 14 abril 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Puerto Rico, 00777
Estados Unidos

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene látex, leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER CON JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable
evolocumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Repatha 140 mg inyectable
evolocumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 pluma precargada SureClick.
2 plumas precargadas SureClick.
3 plumas precargadas SureClick.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) plumas precargadas SureClick.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
2 plumas precargadas SureClick. Las unidades de un envase múltiple no pueden venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 mg pluma

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Repatha 140 mg inyectable
evolocumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DEL MINIDOSIFICADOR AUTOMÁTICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 cartucho y minidosificador automático.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 420 mg cartucho

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
Envase múltiple: 3 (3 envases de 1) cartuchos y minidosificadores automáticos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 420 mg cartucho

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 cartucho y minidosificador automático. Las unidades de un envase múltiple no pueden venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 420 mg cartucho

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL CARTUCHO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Repatha 420 mg inyectable
evolocumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3,5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
evolocumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Las advertencias y las instrucciones que contiene este documento están dirigidas a la persona que utiliza el medicamento. Si usted es el padre/la madre o el cuidador/la cuidadora responsable de administrar el medicamento a otra persona, por ejemplo, a un niño, deberá seguir esta información como corresponda.

Contenido del prospecto

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha
3. Cómo usar Repatha
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Repatha
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza

Qué es Repatha y cómo funciona

Repatha es un medicamento que reduce los niveles de colesterol “malo”, un tipo de grasa que se encuentra en la sangre.

Repatha contiene el principio activo evolocumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada, diseñada para unirse a una sustancia concreta en el cuerpo). Evolocumab está diseñado para unirse a una sustancia llamada PCSK9 que influye en la capacidad del hígado para captar colesterol. Al unirse, y eliminar PCSK9, el medicamento aumenta la cantidad de colesterol que entra en el hígado y reduce el nivel de colesterol en la sangre.

Para qué se utiliza Repatha

Repatha se utiliza como complemento de la dieta para reducir el colesterol en pacientes:
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigótica y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.
- pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar heterocigótica o HFhe). Se administra solo o junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.

- adultos y pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HFho). Se administra junto con otros medicamentos para reducir el colesterol.
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.

Repatha se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol. En pacientes con alto riesgo de un evento cardiovascular, Repatha puede ayudar a prevenir ataques al corazón, ictus y ciertas intervenciones cardíacas realizadas para restablecer el flujo de la sangre al corazón, debidos a la acumulación de depósitos de grasa en sus arterias (también conocida como enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha

No use Repatha si es alérgico al evolocumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Repatha si usted tiene una enfermedad del hígado.

El capuchón de la aguja de la jeringa de vidrio precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves.

Con objeto de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico deberá registrar en su historia clínica el nombre y el número de lote del medicamento que se le ha administrado. Le aconsejamos que usted también anote esta información por si se le pregunta al respecto en el futuro.

Niños y adolescentes

Se ha estudiado el uso de Repatha en niños a partir de 10 años que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica.

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 10 años.

Otros medicamentos y Repatha

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Repatha no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Se desconoce si Repatha puede dañar al feto.

Se desconoce si Repatha está presente en la leche materna.

Es importante que informe a su médico si está dando el pecho a su hijo o tiene intención de dar el pecho. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Repatha, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Repatha para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Repatha contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Repatha contiene prolina

Este medicamento contiene 25 mg de prolina en cada 1,0 ml de evolocumab 140 mg/ml. La prolina puede ser perjudicial en pacientes con hiperprolinemia, una enfermedad genética rara en la que la prolina se acumula en el organismo. Si usted (o su hijo) padece hiperprolinemia, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo recomiende.

3. Cómo usar Repatha

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:
- para adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para adultos o niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Transcurridas 12 semanas, su médico puede decidir aumentar la dosis a 420 mg cada dos semanas. Si también recibe aféresis, un procedimiento parecido a la diálisis en el que el colesterol y otras grasas son eliminadas de la sangre, su médico puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.
- para adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.

Repatha se administra mediante una inyección debajo de la piel (vía subcutánea).

Si su médico le receta una dosis de 420 mg debe utilizar tres jeringas precargadas ya que cada jeringa precargada sólo contiene 140 mg de medicamento. Después de alcanzar la temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro de un intervalo de 30 minutos.

Si su médico considera que usted o un cuidador pueden administrar las inyecciones de Repatha, usted o su cuidador deben recibir formación sobre cómo preparar e inyectar Repatha correctamente. No intente inyectar Repatha hasta que su médico o enfermero le hayan mostrado cómo hacerlo.

Consulte las instrucciones de uso detalladas que aparecen al final de este prospecto para informarse sobre cómo conservar, preparar y administrar las inyecciones de Repatha en casa.

Antes de empezar el tratamiento con Repatha, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza Repatha, debe continuar con esta dieta para reducir el colesterol.

Si su médico le ha recetado Repatha junto con otro medicamento para reducir el colesterol, siga sus instrucciones acerca de cómo utilizar estos medicamentos conjuntamente. En este caso, lea también las instrucciones de administración del prospecto de ese medicamento concreto.

Si usa más Repatha del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Repatha

Administre la dosis olvidada tan pronto como pueda. A continuación, póngase en contacto con su médico para que le indique cuándo administrar la dosis siguiente, y siga la nueva pauta exactamente como le haya indicado su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)
- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones del tracto respiratorio superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor muscular
- Reacciones en el lugar de la inyección, como por ejemplo hematoma, enrojecimiento, sangrado, dolor o hinchazón
- Reacciones alérgicas, incluida la erupción cutánea
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)
- Síntomas tipo gripal

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- Hinchazón de cara, boca, lengua o garganta (angioedema)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Repatha

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La jeringa precargada se puede dejar fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. De este modo, la inyección será menos molesta. Una vez fuera de la nevera, Repatha se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el envase original y se debe utilizar en el plazo de 1 mes.

No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repatha
- El principio activo es evolocumab. Cada jeringa precargada contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Repatha es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y prácticamente libre de partículas.

Cada envase contiene una jeringa precargada de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Fabricante
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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
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 S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +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 4220606

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

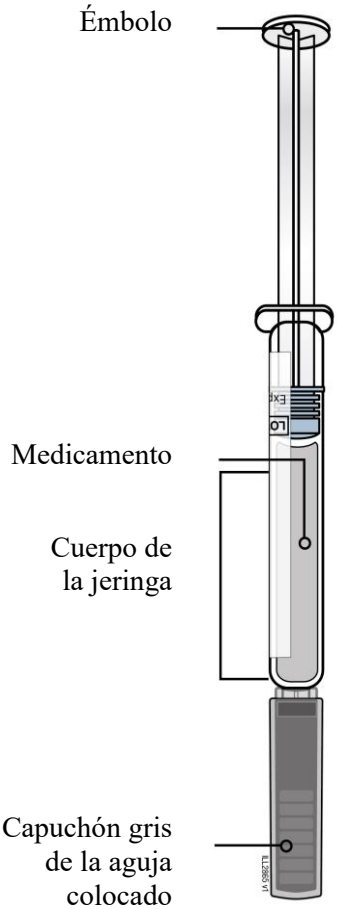
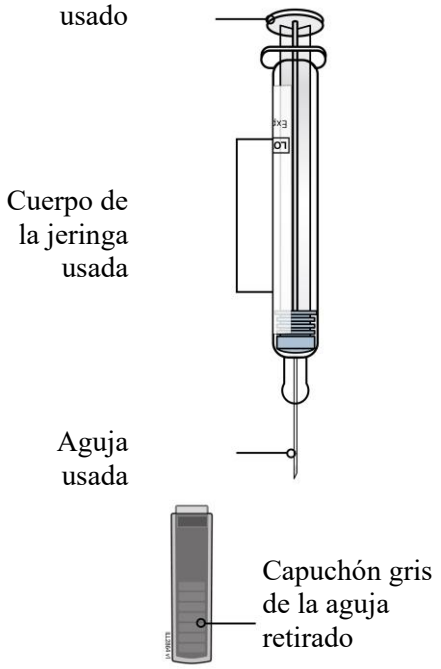
Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso: Repatha jeringa precargada de un solo uso

Guía de los componentes	
Antes de usar	**Después de usar**
	
	La aguja está en el interior.

Importante

Antes de utilizar una jeringa precargada de un solo uso de Repatha, lea esta información importante:

- **No** intente administrar la inyección hasta que haya leído y comprendido en su totalidad estas instrucciones de uso.
  No congele la jeringa precargada de Repatha ni utilice una jeringa que se haya congelado.
- **No** utilice la jeringa precargada de Repatha si el envase está abierto o dañado.
- **No** utilice la jeringa precargada de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa esté roto aunque no pueda ver la rotura. Utilice una jeringa precargada de Repatha nueva.
- **No** retire el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada de Repatha antes de estar listo para la inyección.

Paso 1: Preparación	
A	**Saque el envase con la jeringa precargada de Repatha de la nevera y espere 30 minutos.**
Espere por lo menos 30 minutos a que la jeringa precargada alcance naturalmente la temperatura ambiente en el envase antes de aplicar la inyección. Compruebe que en el texto impreso del envase aparezca el nombre Repatha. • **No** intente calentar la jeringa precargada de Repatha utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.	
• **No** exponga la jeringa precargada de Repatha a la luz directa del sol.	
• **No** agite la jeringa precargada de Repatha.	

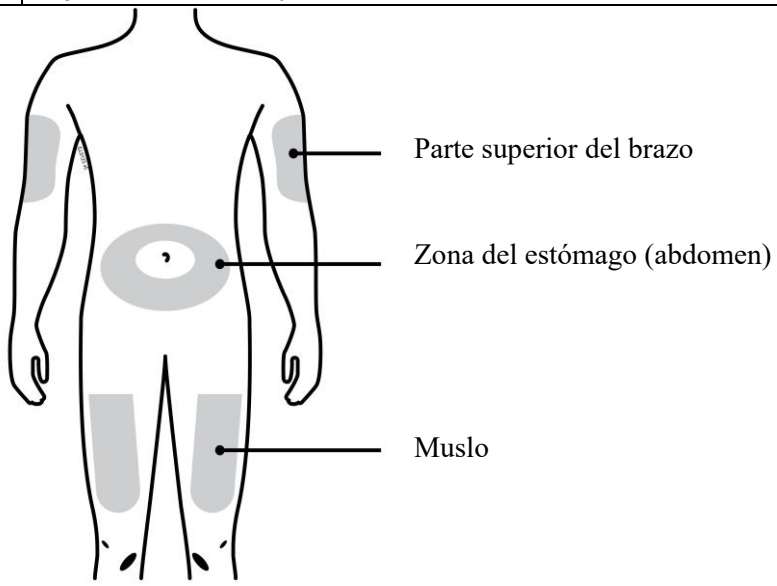
B	**Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.**

Lávese bien las manos con agua y jabón.

Sobre una superficie de trabajo limpia, bien iluminada y plana, coloque:

- Una jeringa precargada de Repatha en su bandeja.
- Toallitas con alcohol.
- Un algodón o una gasa.
- Una tirita.
- Un contenedor para desechar objetos punzantes.
- **No** utilice la jeringa precargada de Repatha si ya ha pasado la fecha de caducidad que aparece en el envase.

C	**Elija una zona de inyección.**

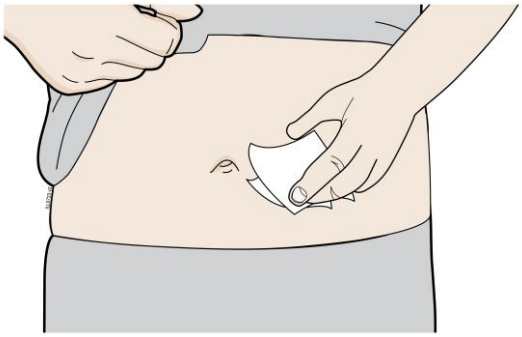


Puede utilizar:

- Muslo.
- Zona del estómago (abdomen), excepto la zona de 5 centímetros alrededor del ombligo.
- Zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que le administra las inyecciones).
- **No** elija una zona donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Elija una zona diferente para cada inyección. Si necesita utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.

D	**Limpie la zona de inyección.**



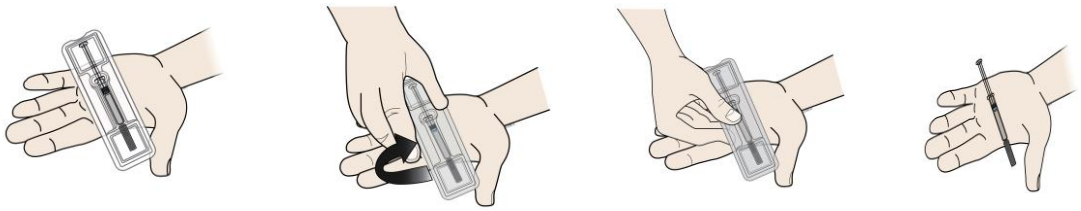
Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque antes de aplicar la inyección.

- **No** toque esta zona de la piel antes de la inyección.

E	**Saque la jeringa precargada de la bandeja.**

Dé la vuelta a la bandeja

Presione suavemente

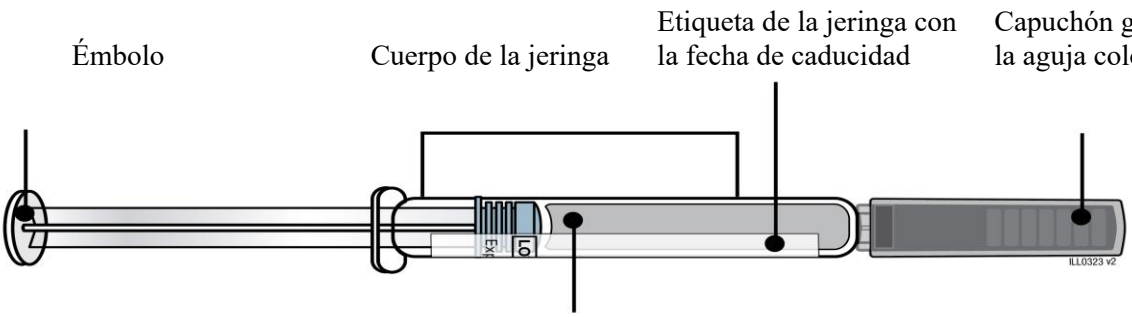


Para sacarla:

- Retire el papel de la bandeja.
- Coloque la bandeja en la mano.
- Dé la vuelta a la bandeja y presione suavemente en la mitad de la parte de atrás para que la jeringa le caiga en la mano.
- Si la jeringa precargada no se suelta de la bandeja, presione suavemente la parte de atrás de la bandeja.
- **No** coja la jeringa precargada ni tire de ella por el émbolo o por el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la jeringa.
- **No** retire el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada antes de estar listo para la inyección.

Sujete siempre la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa.

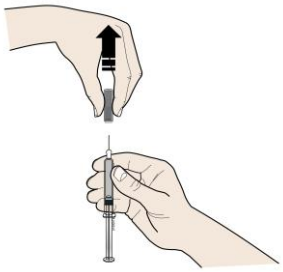
F	**Inspeccione el medicamento y la jeringa.**



Sujete siempre la jeringa precargada por el cuerpo de la jeringa.
Compruebe que:

- El nombre Repatha aparezca en la etiqueta de la jeringa precargada.
- El medicamento contenido en la jeringa precargada sea transparente y entre incoloro y amarillento.
- **No** utilice la jeringa precargada si alguno de sus componentes está agrietado o roto.
- **No** utilice la jeringa precargada si el capuchón gris de la aguja no está o está suelto.
- **No** utilice la jeringa precargada si el medicamento presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.
- **No** utilice la jeringa precargada si ya ha pasado la fecha de caducidad que aparece en la jeringa precargada.

Paso 2: Prepárese	
A	**Tire cuidadosamente del capuchón gris de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo. No** deje la aguja sin el capuchón gris durante más de 5 minutos, ya que esto podría secar el medicamento.

1.	2.
	
Es normal que en la punta de la aguja haya una gota de medicamento.	Deposite inmediatamente el capuchón en el contenedor para desechar objetos punzantes.

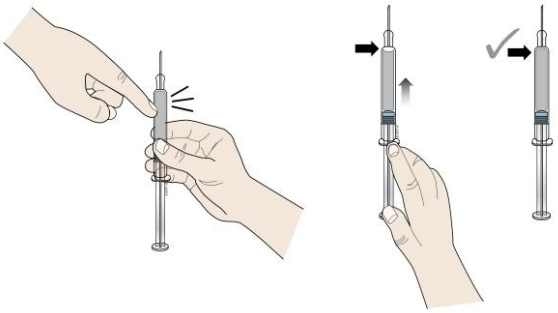
- **No** retuerza ni doble el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la aguja.
- **No** vuelva a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa precargada.

B	**Extraiga la burbuja/espacio de aire.**

Quizá observe una burbuja/espacio de aire en la jeringa precargada de Repatha.

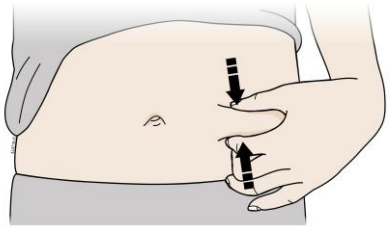
Si observa una burbuja/espacio de aire:

- Sujete la jeringa precargada con la aguja hacia arriba.
- Golpee suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos hasta que la burbuja/espacio de aire suba a la parte superior de la jeringa.
- Lentamente y con cuidado, empuje el émbolo para sacar el aire de la jeringa precargada. Tenga cuidado de que no salga nada de medicamento.



- **No** golpee la aguja de la jeringa.

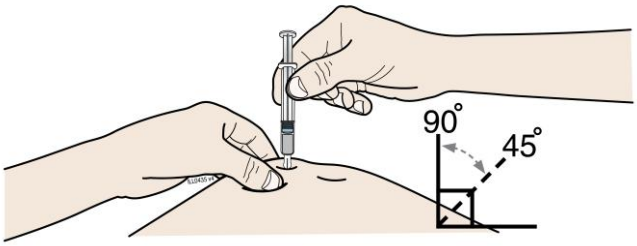
C	**PELLIZQUE la zona de inyección para crear una superficie firme.**



Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos 5 centímetros de ancho.

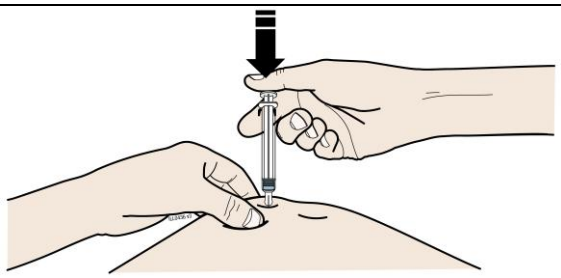
Es importante mantener la piel pellizcada durante la inyección.

Paso 3: Inyecte	
A	**Mantenga la piel PELLIZCADA. Inserte la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.**

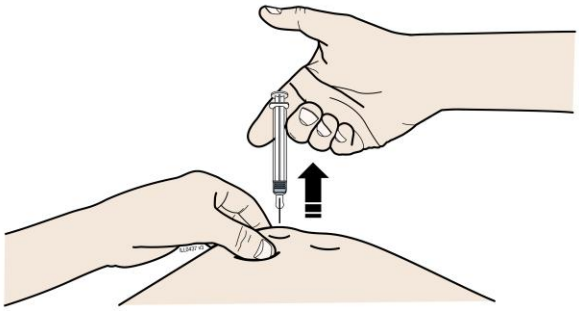


- **No** ponga el dedo en el émbolo mientras inserta la aguja.

B	**Lentamente y ejerciendo una presión constante, EMPUJE el émbolo del todo hasta que la jeringa se vacíe.**



C	**Cuando haya acabado, RETIRE el pulgar y saque con cuidado la jeringa de la piel.**



- **No** vuelva a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa usada.

Paso 4: Terminar	
A	**Deposite inmediatamente la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes.**

Pregunte al profesional sanitario que lo atiende cómo eliminar correctamente las jeringas. Es posible que exista una normativa local al respecto.

- **No** vuelva a utilizar la jeringa usada.
- **No** utilice el medicamento que pueda quedar en la jeringa usada.
- **No** recicle la jeringa ni el contenedor para desechar objetos punzantes, ni los tire a la basura.

Mantenga la jeringa usada y el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

B	**Examine el lugar de la inyección.**

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. Ponga una tirita si es necesario.

- **No** frote el lugar de la inyección.

Prospecto: información para el usuario

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Las advertencias y las instrucciones que contiene este documento están dirigidas a la persona que utiliza el medicamento. Si usted es el padre/la madre o el cuidador/la cuidadora responsable de administrar el medicamento a otra persona, por ejemplo, a un niño, deberá seguir esta información como corresponda.

Contenido del prospecto

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha
3. Cómo usar Repatha
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Repatha
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza

Qué es Repatha y cómo funciona

Repatha es un medicamento que reduce los niveles de colesterol “malo”, un tipo de grasa que se encuentra en la sangre.

Repatha contiene el principio activo evolocumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada, diseñada para unirse a una sustancia concreta en el cuerpo). Evolocumab está diseñado para unirse a una sustancia llamada PCSK9 que influye en la capacidad del hígado para captar colesterol. Al unirse, y eliminar PCSK9, el medicamento aumenta la cantidad de colesterol que entra en el hígado y reduce el nivel de colesterol en la sangre.

Para qué se utiliza Repatha

Repatha se utiliza como complemento de la dieta para reducir el colesterol en pacientes:
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigótica y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.
- pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar heterocigótica o HFhe). Se administra solo o junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.

- adultos y pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HFho). Se administra junto con otros medicamentos para reducir el colesterol.
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.

Repatha se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol. En pacientes con alto riesgo de un evento cardiovascular, Repatha puede ayudar a prevenir ataques al corazón, ictus y ciertas intervenciones cardíacas realizadas para restablecer el flujo de la sangre al corazón, debidos a la acumulación de depósitos de grasa en sus arterias (también conocida como enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha

No use Repatha si es alérgico al evolocumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Repatha si usted tiene una enfermedad del hígado.

Con objeto de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico deberá registrar en su historia clínica el nombre y el número de lote del medicamento que se le ha administrado. Le aconsejamos que usted también anote esta información por si se le pregunta al respecto en el futuro.

Niños y adolescentes

Se ha estudiado el uso de Repatha en niños a partir de 10 años que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica.

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 10 años.

Otros medicamentos y Repatha

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Repatha no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Se desconoce si Repatha puede dañar al feto.

Se desconoce si Repatha está presente en la leche materna.

Es importante que informe a su médico si está dando el pecho a su hijo o tiene intención de dar el pecho. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Repatha, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Repatha para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Repatha contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Repatha contiene prolina

Este medicamento contiene 25 mg de prolina en cada 1,0 ml de evolocumab 140 mg/ml. La prolina puede ser perjudicial en pacientes con hiperprolinemia, una enfermedad genética rara en la que la prolina se acumula en el organismo. Si usted (o su hijo) padece hiperprolinemia, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo recomiende.

3. Cómo usar Repatha

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:
- para adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para adultos o niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Transcurridas 12 semanas, su médico puede decidir aumentar la dosis a 420 mg cada dos semanas. Si también recibe aféresis, un procedimiento parecido a la diálisis en el que el colesterol y otras grasas son eliminadas de la sangre, su médico puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.
- para adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.

Repatha se administra mediante una inyección debajo de la piel (vía subcutánea).

Si su médico le receta una dosis de 420 mg debe utilizar tres plumas precargadas ya que cada pluma precargada sólo contiene 140 mg de medicamento. Después de alcanzar la temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro de un intervalo de 30 minutos.

Si su médico considera que usted o un cuidador pueden administrar las inyecciones de Repatha, usted o su cuidador deben recibir formación sobre cómo preparar e inyectar Repatha correctamente. No intente inyectar Repatha hasta que su médico o enfermero le hayan mostrado cómo hacerlo.

Consulte las instrucciones de uso detalladas que aparecen al final de este prospecto para informarse sobre cómo conservar, preparar y administrar las inyecciones de Repatha en casa. Si usa la pluma precargada, **coloque el extremo correcto (amarillo) de la pluma sobre la piel antes de la inyección.**

Antes de empezar el tratamiento con Repatha, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza Repatha, debe continuar con esta dieta para reducir el colesterol.

Si su médico le ha recetado Repatha junto con otro medicamento para reducir el colesterol, siga sus instrucciones acerca de cómo utilizar estos medicamentos conjuntamente. En este caso, lea también las instrucciones de administración del prospecto de ese medicamento concreto.

Si usa más Repatha del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Repatha

Administre la dosis olvidada tan pronto como pueda. A continuación, póngase en contacto con su médico para que le indique cuándo administrar la dosis siguiente, y siga la nueva pauta exactamente como le haya indicado su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)
- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones del tracto respiratorio superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor muscular
- Reacciones en el lugar de la inyección, como por ejemplo hematoma, enrojecimiento, sangrado, dolor o hinchazón
- Reacciones alérgicas, incluida la erupción cutánea
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)
- Síntomas tipo gripal

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- Hinchazón de cara, boca, lengua o garganta (angioedema)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Repatha

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

La pluma precargada se puede dejar fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. De este modo, la inyección será menos molesta. Una vez fuera de la nevera, Repatha se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el envase original y se debe utilizar en el plazo de 1 mes.

No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repatha
- El principio activo es evolocumab. Cada pluma precargada SureClick contiene 140 mg de evolocumab en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Repatha es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y prácticamente libre de partículas.

Cada envase contiene una, dos, tres o seis plumas precargadas SureClick de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Fabricante
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +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 4220606

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

Fecha de la última revisión de este prospecto.

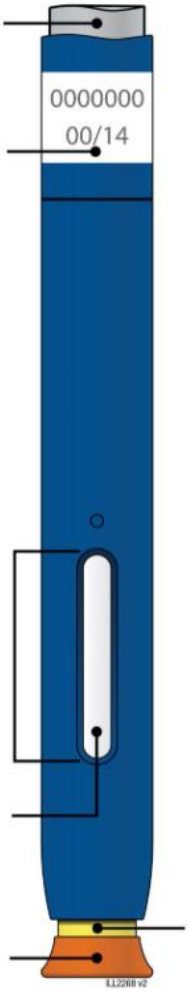
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso: Repatha pluma precargada SureClick de un solo uso

Guía de los componentes

Antes de usar



Botón gris de inicio

Fecha de caducidad

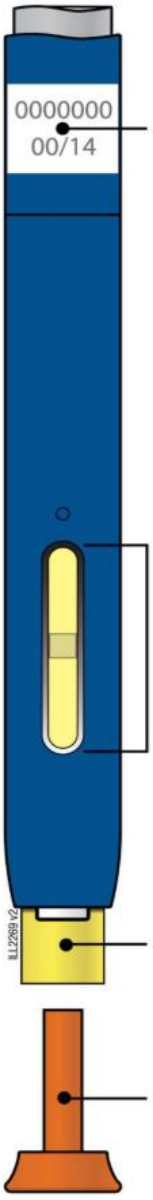
Ventana

Medicamento

Capuchón naranja colocado

Protector de seguridad amarillo (aguja en el interior)

Después de usar



Fecha de caducidad

Ventana amarilla (inyección completa)

Protector de seguridad amarillo (aguja en el interior)

Capuchón naranja retirado

Importante: La aguja está en el interior del protector de seguridad amarillo.

Importante

Antes de utilizar una pluma precargada de Repatha, lea esta información importante:

- **No** intente administrar la inyección hasta que haya leído y comprendido en su totalidad estas instrucciones de uso.
- **No** congele la pluma precargada de Repatha ni utilice una pluma que se haya congelado.
- **No** retire el capuchón naranja de la pluma precargada de Repatha antes de estar listo para la inyección.
- **No** utilice la pluma precargada de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la pluma precargada de Repatha esté roto aunque no pueda ver la rotura.

Paso 1: Preparación

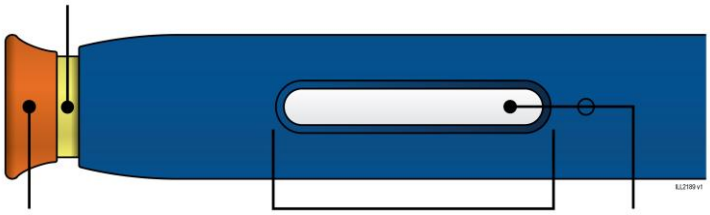
A **Saque una pluma precargada de Repatha del envase.**

1. Levante con cuidado y en línea recta la pluma precargada para sacarla de la caja.
2. Vuelva a meter en la nevera el envase original con las plumas precargadas sin usar.
3. Espere por lo menos 30 minutos a que la pluma precargada alcance naturalmente la temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.

- **No** intente calentar la pluma precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** exponga la pluma precargada a la luz directa del sol.
- **No** agite la pluma precargada.
- **No** retire el capuchón naranja de la pluma precargada antes de tiempo.

B **Inspeccione la pluma precargada de Repatha.**

Protector de seguridad amarillo
(aguja en el interior)



Capuchón naranja colocado Ventana Medicamento

Asegúrese de que el medicamento de la ventana sea transparente y entre incoloro y amarillento.

Compruebe la fecha de caducidad.

- **No** utilice la pluma precargada si el medicamento está turbio o presenta algún cambio de color, o contiene grumos, copos o partículas de gran tamaño.
- **No** utilice la pluma precargada si algún componente está agrietado o roto.
- **No** utilice la pluma precargada si se ha caído.
- **No** utilice la pluma precargada si el capuchón naranja no está o está suelto.
- **No** utilice la pluma precargada si ya ha pasado la fecha de caducidad.

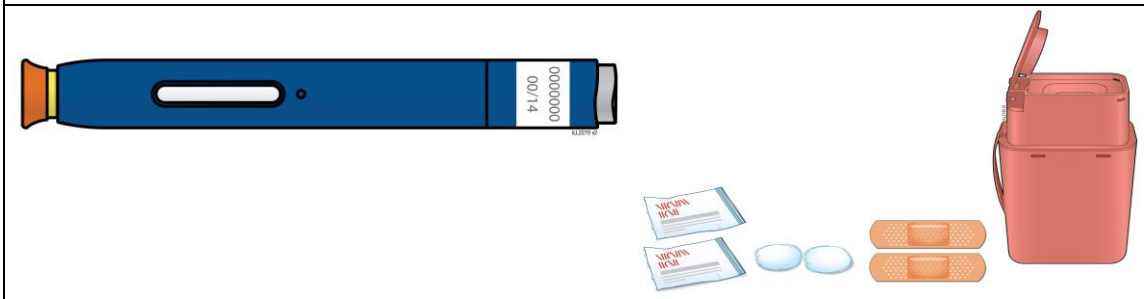
En cualquiera de estos casos, utilice una pluma precargada nueva.

C	**Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.**

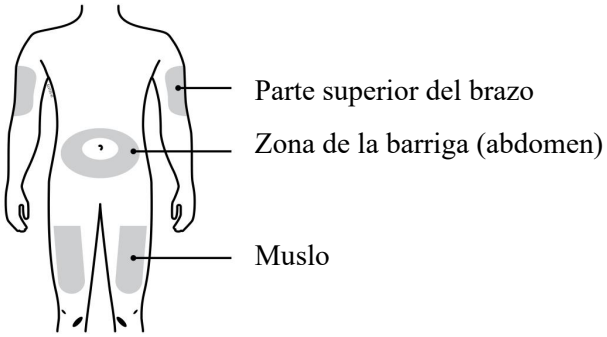
Lávese bien las manos con agua y jabón.

Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque:

- Una pluma precargada nueva.
- Toallitas con alcohol.
- Un algodón o una gasa.
- Una tirita.
- Un contenedor para desechar objetos punzantes.



D	**Prepare y limpie la zona de inyección.**



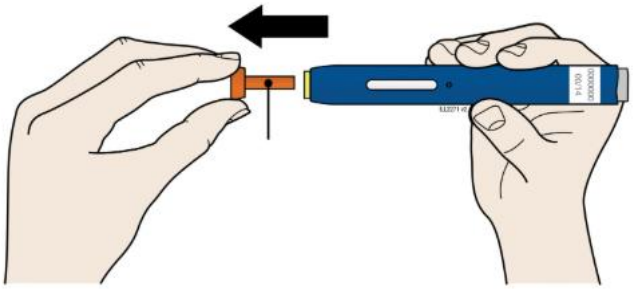
Utilice solo estas zonas de inyección:

- Muslo.
- Zona de la barriga (abdomen), excepto la zona de 5 centímetros alrededor del ombligo.
- Zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que le administra la inyección).

Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Elija una zona diferente para cada inyección. Si necesita utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
- **No** aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Paso 2: Prepárese	
A	Saque el capuchón naranja, tirando de él en línea recta, únicamente cuando esté listo para la inyección. **No** deje la pluma precargada sin el capuchón naranja durante más de **5 minutos**, ya que esto podría secar el medicamento.



Capuchón naranja

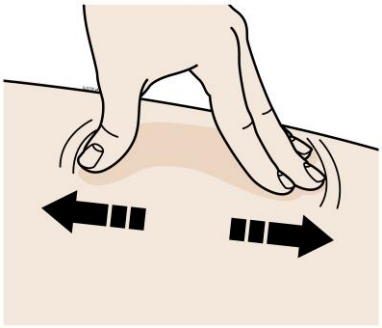
Es normal que en la punta de la aguja o del protector de seguridad amarillo haya una gota de medicamento.

- **No** retuerza, doble o mueva el capuchón naranja.
- **No** vuelva a poner el capuchón naranja en la pluma precargada.
- **No** meta los dedos en el protector de seguridad amarillo.

Importante: No retire el capuchón naranja de la pluma precargada hasta que esté listo para la inyección.
Si no puede realizar la inyección, pregunte al profesional sanitario que lo atiende.

B	Cree una superficie firme en la zona de inyección seleccionada (muslo, barriga o zonas externas de la parte superior del brazo) usando el método del estiramiento o el método del pellizco.

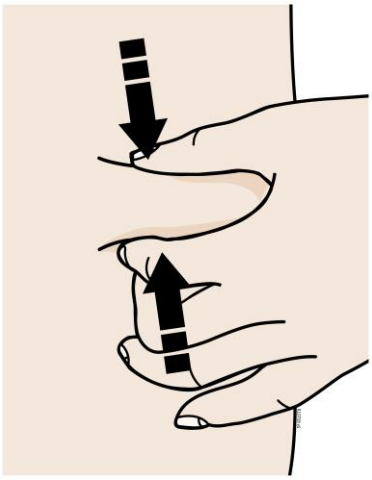
Método del estiramiento



Estire firmemente la piel desplazando el pulgar y los dedos en direcciones opuestas para crear una zona de unos 5 centímetros de ancho.

O

Método del pellizco

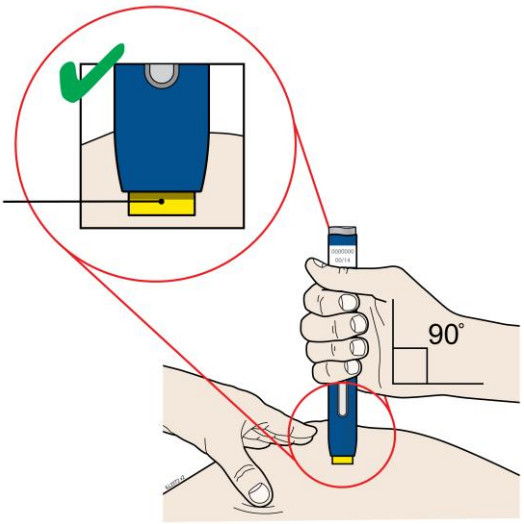


Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos 5 centímetros de ancho.

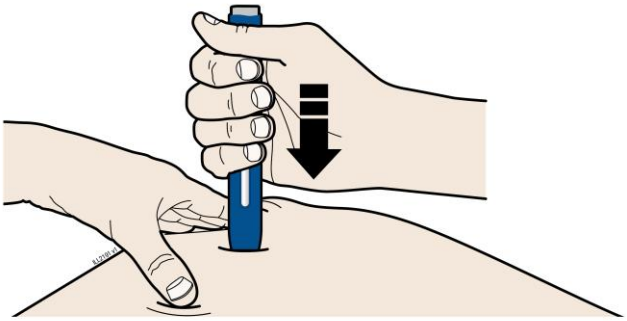
Importante: Es importante mantener la piel estirada o pellizcada durante la inyección.

Paso 3: Inyecte	
A	Mantenga la piel estirada o pellizcada. Una vez retirado el capuchón naranja, **coloque** el protector de seguridad amarillo sobre su piel con un ángulo de 90 grados. La **aguja está en el interior** del protector de seguridad amarillo. **No** toque el botón de inicio gris todavía.

Protector de seguridad amarillo
(aguja en el interior)



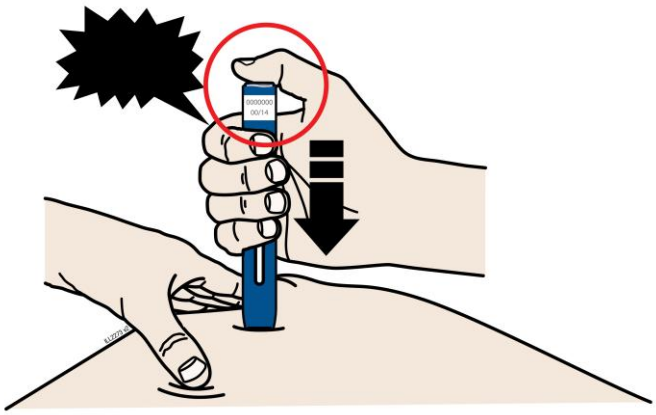
B	**Empuje** con firmeza la pluma precargada sobre la piel hasta que deje de moverse.



Importante: Debe empujar la pluma todo lo que pueda, pero **no** toque el botón de inicio gris hasta que esté listo para la inyección.

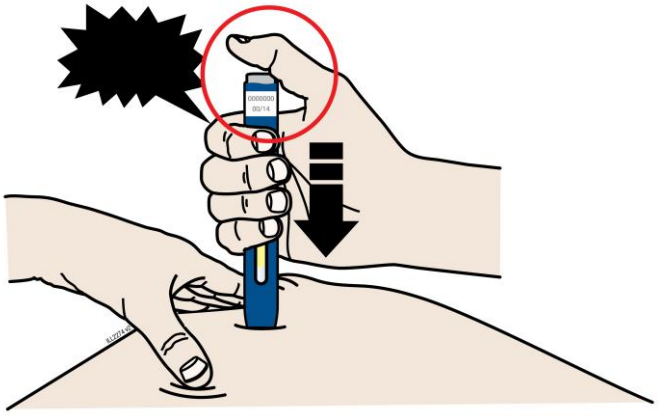
C	Cuando esté listo para la inyección, **pulse** el botón de inicio gris. Oirá un **clic**.

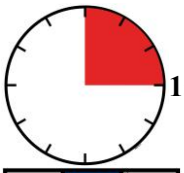
"clic"



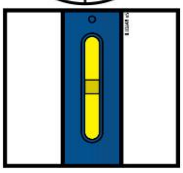
D	Siga **empujando** sobre la piel. A continuación, **retire** el pulgar mientras mantiene la pluma precargada sobre su piel. La inyección podría tardar unos 15 segundos en completarse.

“clic”

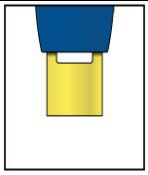




15 segundos

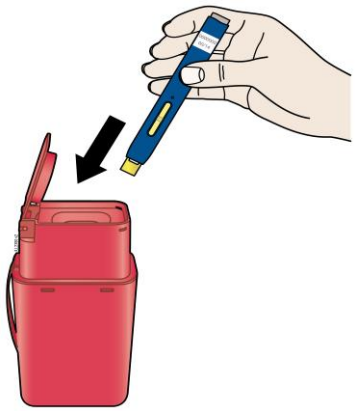


La ventana transparente se vuelve amarilla cuando se ha completado la inyección Es posible que escuche un segundo clic.



NOTA: Una vez que retire la pluma precargada de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.

Paso 4: Terminar	
A	**Elimine la pluma precargada usada y el capuchón naranja de la aguja.**



Deposite la pluma precargada usada y el capuchón naranja en un contenedor para desechar objetos punzantes.

Pregunte al profesional sanitario que lo atiende cómo eliminar correctamente las plumas. Es posible que exista una normativa local al respecto.

Mantenga la pluma precargada y el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

- **No** vuelva a utilizar la pluma precargada.
- **No** vuelva a ponerle el capuchón a la pluma precargada o meter los dedos en el protector de seguridad amarillo.
- **No** recicle la pluma precargada o el contenedor para desechar objetos punzantes, ni los tire a la basura.

B	**Examine el lugar de la inyección.**

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Ponga una tirita si es necesario.

Prospecto: información para el usuario

Repatha 420 mg solución inyectable en cartucho
evolocumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Las advertencias y las instrucciones que contiene este documento están dirigidas a la persona que utiliza el medicamento. Si usted es el padre/la madre o el cuidador/la cuidadora responsable de administrar el medicamento a otra persona, por ejemplo, a un niño, deberá seguir esta información como corresponda.

Contenido del prospecto

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha
3. Cómo usar Repatha
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Repatha
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza

Qué es Repatha y cómo funciona

Repatha es un medicamento que reduce los niveles de colesterol “malo”, un tipo de grasa que se encuentra en la sangre.

Repatha contiene el principio activo evolocumab, un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína especializada, diseñada para unirse a una sustancia concreta en el cuerpo). Evolocumab está diseñado para unirse a una sustancia llamada PCSK9 que influye en la capacidad del hígado para captar colesterol. Al unirse, y eliminar PCSK9, el medicamento aumenta la cantidad de colesterol que entra en el hígado y reduce el nivel de colesterol en la sangre.

Para qué se utiliza Repatha

Repatha se utiliza como complemento de la dieta para reducir el colesterol en pacientes:
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigótica y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.
- pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar heterocigótica o HFhe). Se administra solo o junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.

- adultos y pediátricos a partir de 10 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HFho). Se administra junto con otros medicamentos para reducir el colesterol.
- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre, con enfermedad cardiovascular aterosclerótica o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.

Repatha se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol. En pacientes con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, Repatha puede ayudar a prevenir ataques al corazón, ictus y ciertas intervenciones cardíacas realizadas para restablecer el flujo de la sangre al corazón, debidos a la acumulación de depósitos de grasa en sus arterias (también conocida como enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha

No use Repatha si es alérgico al evolocumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Repatha si usted tiene una enfermedad del hígado.

Con objeto de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico deberá registrar en su historia clínica el nombre y el número de lote del medicamento que se le ha administrado. Le aconsejamos que usted también anote esta información por si se le pregunta al respecto en el futuro.

Niños y adolescentes

Se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 10 años que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica u homocigótica.

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 10 años.

Otros medicamentos y Repatha

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Repatha no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Se desconoce si Repatha puede dañar al feto.

Se desconoce si Repatha está presente en la leche materna.

Es importante que informe a su médico si está dando el pecho a su hijo o tiene intención de dar el pecho. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Repatha, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Repatha para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Repatha contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Repatha contiene prolina

Este medicamento contiene 25 mg de prolina en cada 1,0 ml de evolocumab 140 mg/ml. La prolina puede ser perjudicial en pacientes con hiperprolinemia, una enfermedad genética rara en la que la prolina se acumula en el organismo. Si usted (o su hijo) padece hiperprolinemia, no utilice este medicamento a menos que su médico se lo recomiende.

3. Cómo usar Repatha

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:
- para adultos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para adultos o niños a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Transcurridas 12 semanas, su médico puede decidir aumentar la dosis a 420 mg cada dos semanas. Si también recibe aféresis, un procedimiento parecido a la diálisis en el que el colesterol y otras grasas son eliminadas de la sangre, su médico puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.
- para adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.

Repatha se administra mediante una inyección debajo de la piel (vía subcutánea).

Si su médico considera que usted o un cuidador pueden administrar las inyecciones de Repatha utilizando el minidosificador automático, usted o su cuidador deben recibir formación sobre cómo preparar e inyectar Repatha correctamente. No intente utilizar el minidosificador automático hasta que su médico o enfermero le hayan mostrado cómo hacerlo. Es recomendable que los niños de 10 a 13 años utilicen el minidosificador automático bajo la supervisión de un adulto.

Consulte las instrucciones de uso detalladas que aparecen al final de este prospecto para informarse sobre cómo conservar, preparar y utilizar el minidosificador automático de Repatha en casa.

Antes de empezar el tratamiento con Repatha, debe estar siguiendo una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza Repatha, debe continuar con esta dieta para reducir el colesterol.

Si su médico le ha recetado Repatha junto con otro medicamento para reducir el colesterol, siga sus instrucciones acerca de cómo utilizar estos medicamentos conjuntamente. En este caso, lea también las instrucciones de administración del prospecto de ese medicamento concreto.

Si usa más Repatha del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Repatha

Administre la dosis olvidada tan pronto como pueda. A continuación, póngase en contacto con su médico para que le indique cuándo administrar la dosis siguiente, y siga la nueva pauta exactamente como le haya indicado su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)
- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones del tracto respiratorio superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor muscular
- Reacciones en el lugar de la inyección, como por ejemplo hematoma, enrojecimiento, sangrado, dolor o hinchazón
- Reacciones alérgicas, incluida la erupción cutánea
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)
- Síntomas tipo gripal

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)
- Hinchazón de cara, boca, lengua o garganta (angioedema)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Repatha

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de CAD o EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

El medicamento (cartucho y minidosificador automático) se puede dejar fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. De este modo, la inyección será menos molesta. Una vez fuera de la nevera, Repatha se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) en el envase original y se debe utilizar en el plazo de 1 mes.

No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repatha
- El principio activo es evolocumab. Cada cartucho contiene 420 mg de evolocumab en 3,5 ml de solución (120 mg/ml).
- Los demás componentes son prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, hidróxido sódico, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Repatha es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y prácticamente libre de partículas.

Cada envase contiene un cartucho de un solo uso y un minidosificador automático.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

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

Fabricante
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +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 4220606

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

Fecha de la última revisión de este prospecto.

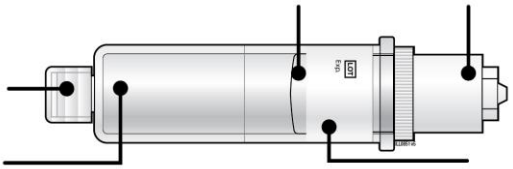
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Instrucciones de uso:
Minidosificador automático y cartucho de un solo uso de Repatha

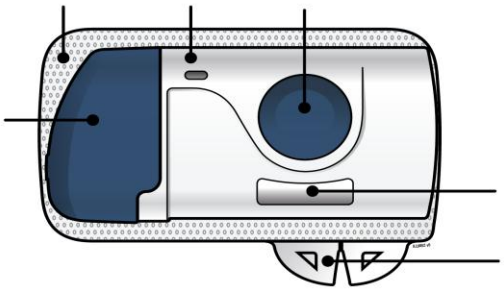
Guía de los componentes

Cartucho

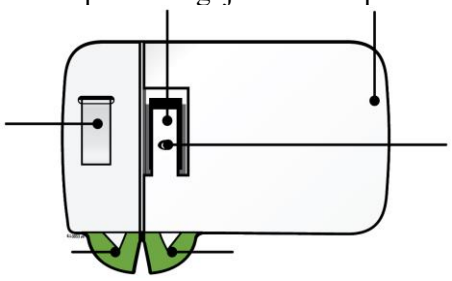


Minidosificador automático

Vista frontal



Vista trasera



Importante: la aguja está en el interior.

Importante

Antes de utilizar el minidosificador automático y el cartucho de Repatha, lea esta información importante:

Conservación del minidosificador automático y el cartucho

- Mantenga el minidosificador automático y el cartucho fuera de la vista y el alcance de los niños.
- **No** conserve el minidosificador automático y el cartucho en condiciones extremas de frío o calor. Por ejemplo, evite guardarlos en la guantera o el maletero de un vehículo. **No** los congele.

Utilización del minidosificador automático y el cartucho

- **No** agite el minidosificador automático ni el cartucho.
- **No** retire el minidosificador automático ni el cartucho de la caja o bandeja transparente hasta que esté preparado para administrar la inyección.
- **No** pulse el botón de inicio hasta que coloque el minidosificador automático cargado con el cartucho sobre la piel y esté preparado para administrar la inyección.
- Se recomienda que un adulto supervise a los niños de 13 años o menos que utilicen el minidosificador automático y el cartucho.
- Solo puede pulsar el botón de inicio una vez. Si se produce un error, no será posible utilizar el minidosificador automático.
- **No** utilice el minidosificador automático ni el cartucho si alguno se ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente del minidosificador automático o el cartucho se haya roto aunque no pueda ver la rotura. Utilice un minidosificador automático y un cartucho nuevos.
- **No** reutilice el minidosificador automático ni el cartucho. El minidosificador automático y el cartucho son de un solo uso.
- **No** permita que el minidosificador automático se moje con agua u otros líquidos. Tiene componentes electrónicos que no deben mojarse.
- El minidosificador automático de un solo uso para inyección subcutánea está diseñado solo para usar con el cartucho.

En cualquiera de los casos anteriores, utilice un minidosificador automático y un cartucho nuevos. Un profesional sanitario familiarizado con Repatha podrá responderle las dudas que tenga.

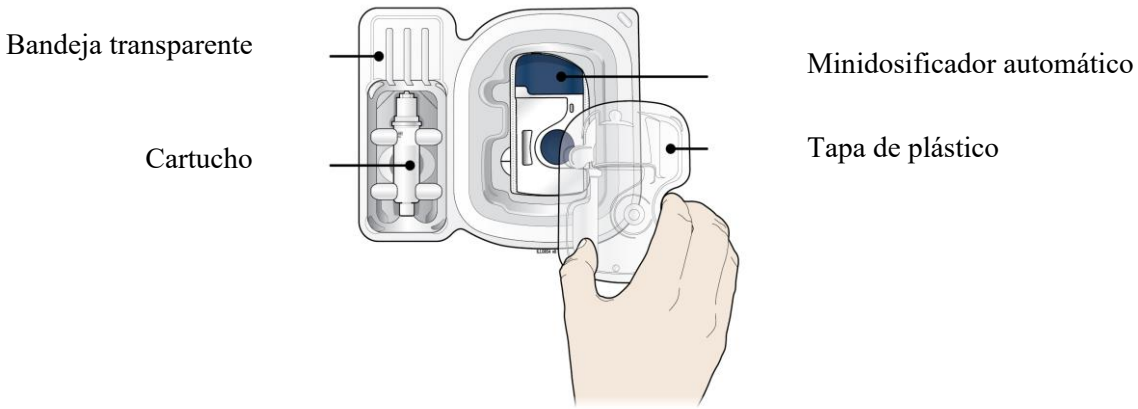
Paso 1: Preparación	
A	**Saque el envase del minidosificador automático y el cartucho de la nevera. Espere 45 minutos.**

Importante: antes de inyectar, espere por lo menos 45 minutos para que el minidosificador automático y el cartucho alcancen la temperatura ambiente dentro del envase de forma natural.

- **No** intente calentar el cartucho con una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- **No** agite el minidosificador automático ni el cartucho.
- **No** utilice ningún componente del cartucho si está agrietado o roto.
- **No** los utilice si ya ha pasado la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del envase.

En cualquiera de los casos anteriores, utilice un minidosificador automático y un cartucho nuevos.

B	**Abra el envase y despegue la tapa de papel blanco. Retire la tapa del minidosificador automático de la bandeja transparente.**



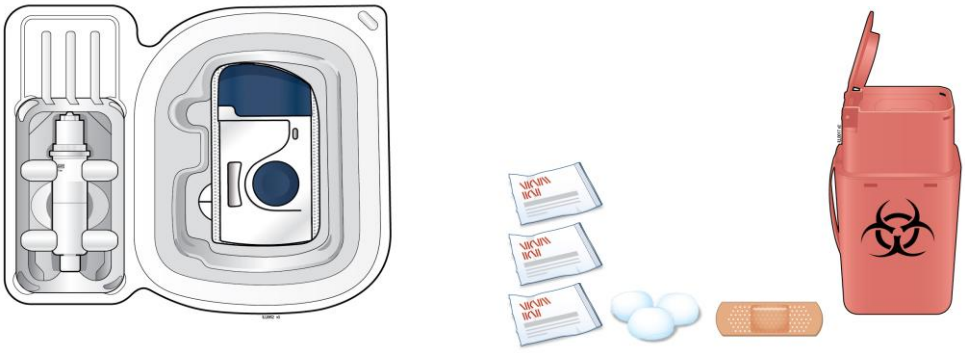
Deje el minidosificador automático y el cartucho en la bandeja transparente hasta que esté preparado para administrar la inyección.

- **No** pulse el botón de inicio hasta que el minidosificador automático esté sobre la piel y usted esté preparado para administrar la inyección.
- **No** lo utilice si falta la tapa de papel blanco o está dañada.

C	**Reúna todos los materiales necesarios para la inyección y después lávese bien las manos con agua y jabón.**

Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque:

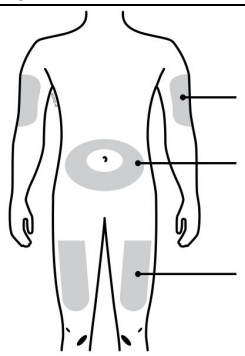
- La bandeja transparente con el minidosificador automático y el cartucho
- Toallitas con alcohol
- Un algodón o una gasa
- Una tirita
- Un contenedor para desechar objetos punzantes



D	**Elija la colocación del minidosificador automático. La zona externa del brazo solo debe utilizarse si es otra persona la que administra la inyección.**

Puede utilizar:

- El muslo
- La zona del estómago (abdomen), excepto la zona de **5** centímetros alrededor del ombligo
- La zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que le administra la inyección)



Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- **No** administre las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite aplicar inyecciones en zonas con arrugas, pliegues cutáneos, cicatrices, estrías, lunares o exceso de vello.

Si desea utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de que no sea en el mismo punto de la zona de inyección que utilizó en una inyección anterior.

Importante: para fijar bien el minidosificador automático, es importante utilizar una superficie cutánea firme y plana.

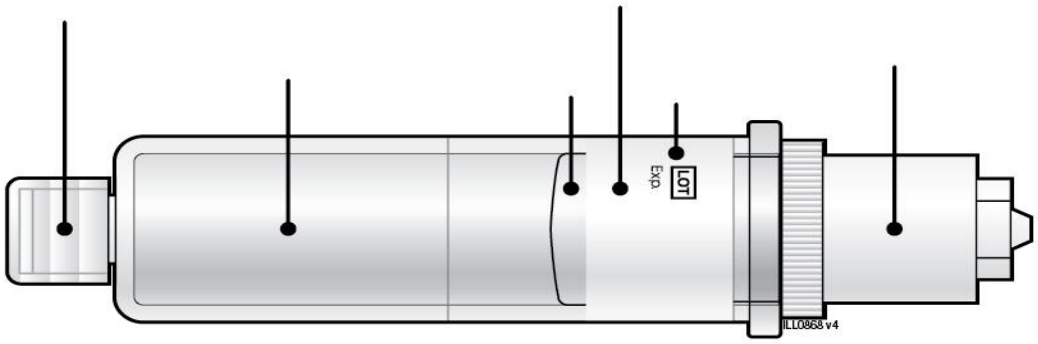
Paso 2: Prepárese	
E	**Gire la puerta del cartucho hacia la derecha para abrir el minidosificador automático. Después, deje la puerta abierta.**

No pulse el botón de inicio hasta que esté preparado para administrar la inyección.

F	**Inspeccione el cartucho.**

Etiqueta del cartucho Parte superior del cartucho (no lo gire)

Parte inferior del cartucho Medicamento Émbolo blanco Fecha de caducidad

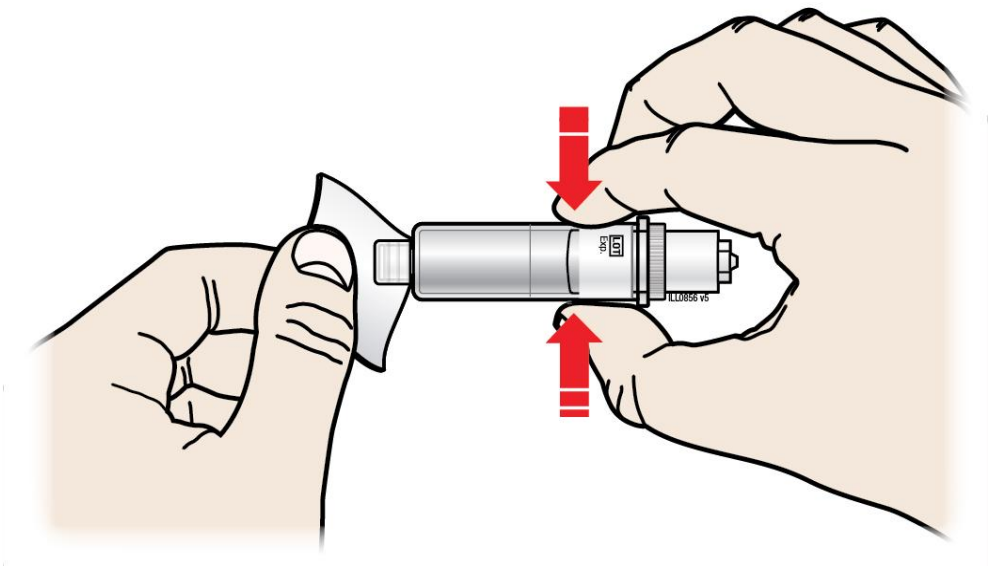


Asegúrese de que el medicamento del cartucho sea transparente y entre incoloro y amarillento.

- **No** lo utilice si el medicamento está turbio o presenta algún cambio de color, o si contiene flóculos o partículas.
- **No** lo utilice si algún componente del cartucho está agrietado o roto.
- **No** lo utilice si hay componentes del cartucho que faltan o no están bien fijados.
- **No** lo utilice si ya ha pasado la fecha de caducidad indicada en el cartucho.

En cualquiera de los casos anteriores, utilice un minidosificador automático y un cartucho nuevos.

G	**Limpie la parte inferior del cartucho.**



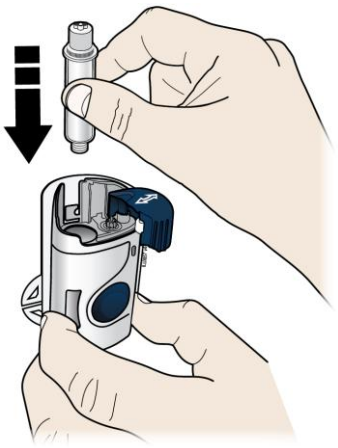
Agárrelo por aquí

Con una mano, sujete el cuerpo del cartucho y limpie la parte inferior con una toallita con alcohol.

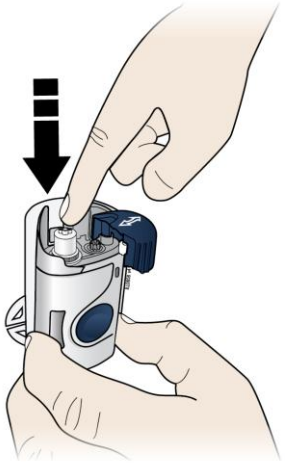
- **No** toque la parte inferior del cartucho después de haberlo limpiado con una toallita con alcohol.
- **No** retire ni gire la parte superior o inferior del cartucho.

H	**Introduzca el cartucho limpio en el minidosificador automático y presione la parte superior con firmeza hasta que encaje en su sitio.**

Introduzca el cartucho **verticalmente**



Presione hacia abajo **con firmeza**



Introduzca primero la parte inferior del cartucho.

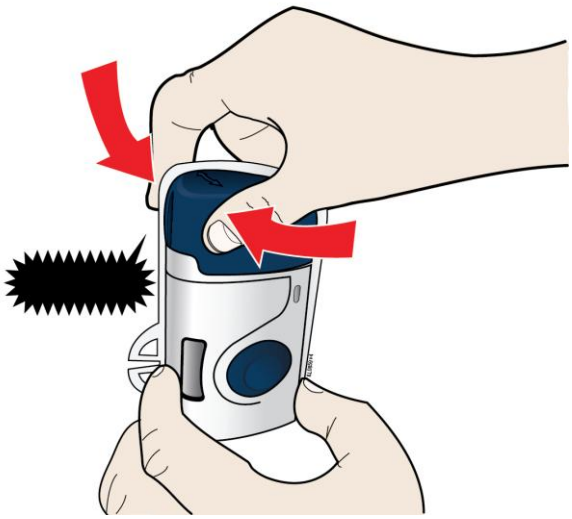
- **No** introduzca el cartucho si quedan más de 5 minutos para la inyección. El medicamento podría secarse.

- **No** pulse el botón de inicio hasta que haya colocado el minidosificador automático cargado sobre la piel.

I	**Gire la puerta hacia la izquierda. Después, apriétela con firmeza hasta que oiga que se cierra.**

Apriete con firmeza

clic

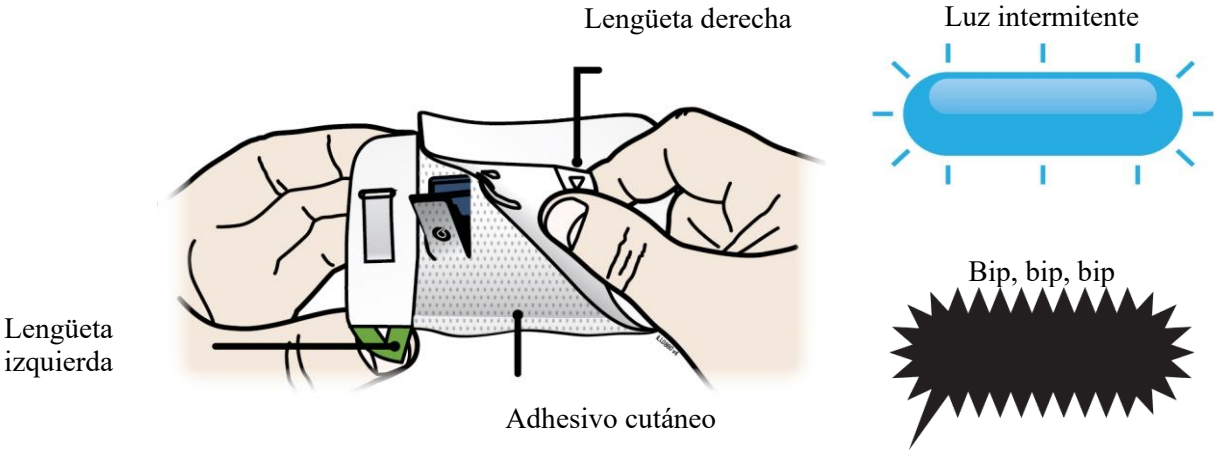


Antes de cerrar la puerta, asegúrese de que el cartucho encaje bien en el minidosificador automático.

- **No** cierre la puerta si falta el cartucho o si no está completamente introducido.
- **No** pulse el botón de inicio hasta que haya colocado el minidosificador automático cargado sobre la piel.

Importante: después de cargar el minidosificador automático, no tarde en ejecutar el siguiente paso.

Paso 3: Inyecte	
J	**Despegue las dos** lengüetas verdes para mostrar el adhesivo. El minidosificador automático está encendido cuando la luz de estado azul parpadea.

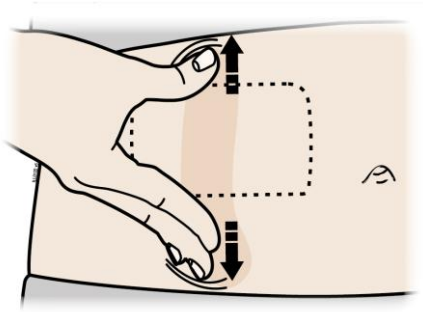


Debe retirar las dos lengüetas verdes para encender el minidosificador automático cargado. Escuchará pitidos y verá una luz de estado azul intermitente.

- **No** toque el adhesivo cutáneo.
- **No** pulse el botón de inicio hasta que haya colocado el minidosificador automático cargado sobre la piel.
- **No** toque ni contamine la zona de la tapa de la aguja.
- **No** coloque el minidosificador automático cargado en el cuerpo si la luz de estado roja parpadea durante más de 5 segundos.
- **No** quite el adhesivo cutáneo trasero del minidosificador automático.
- **No** enrolle el adhesivo cutáneo.

K	**Para fijar bien el minidosificador automático, prepare y limpie una zona de inyección que sea menos propensa a tener vello corporal o recorte el vello de la zona. Utilice una superficie firme y plana.**

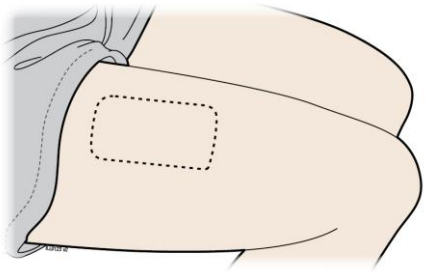
Colocación en la zona del estómago



Método de estiramiento de la piel en el estómago

O

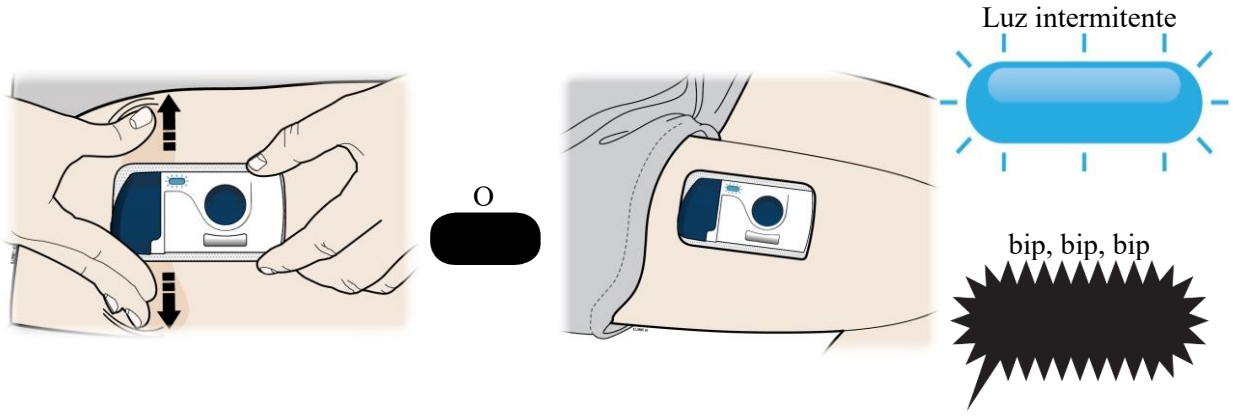
Colocación en el muslo



No estire la piel en el muslo

Importante: adapte su posición corporal para evitar pliegues cutáneos o protuberancias.

L	El minidosificador automático está preparado cuando parpadea la luz azul. **Mantenga la piel estirada** (método aplicable en el estómago únicamente). Mantenga el minidosificador automático cargado con la luz azul visible y colóquelo sobre la piel. Es posible que escuche pitidos.

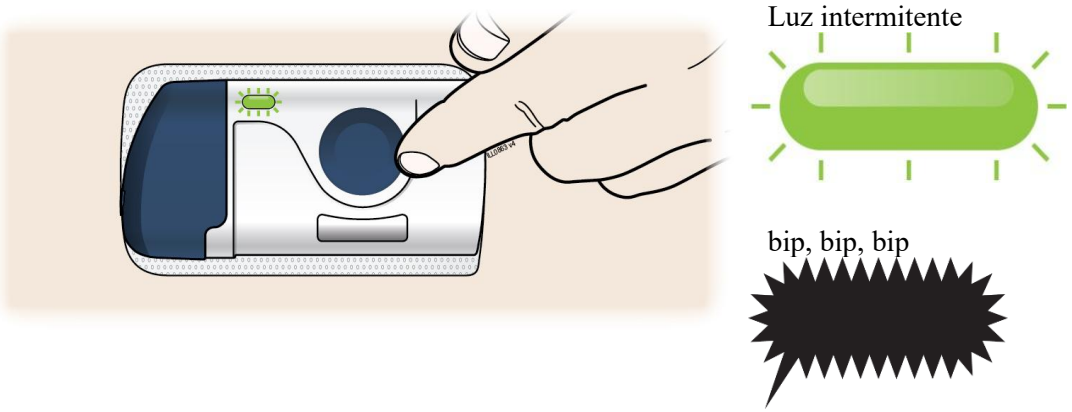


El minidosificador automático cargado se coloca plano sobre su cuerpo. Asegúrese de que todo el adhesivo esté pegado a la piel. Pase un dedo por los bordes del adhesivo para fijarlo.

Asegúrese de que la ropa no interfiera con el minidosificador automático y de que la luz azul esté visible en todo momento.

- **No** intente modificar la posición del minidosificador automático cargado después de haberlo colocado sobre la piel.

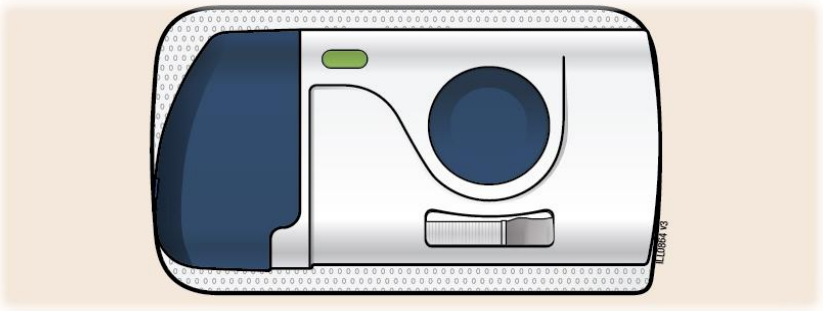
M	**Apriete** con firmeza el botón de inicio y **suéltelo**. Una luz intermitente verde y un chasquido indican que la inyección ha comenzado.

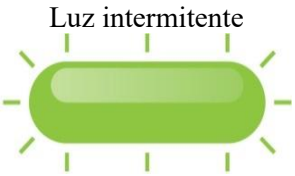


- Es posible que escuche un sonido de bombeo.
- Es posible que sienta un pinchazo de aguja.
- Asegúrese de que la luz de estado intermitente sea verde.
- Es posible que escuche unos pitidos que señalan el comienzo de la inyección.

Importante: póngase en contacto con su médico o farmacéutico si se producen fugas del medicamento del minidosificador automático cargado.

N	**La inyección tarda alrededor de 5 minutos. Cuando ha finalizado, la luz de estado de color verde se queda fija y el dispositivo emite pitidos.**



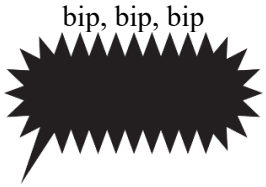


Es normal escuchar un sonido de bombeo que comienza y se detiene durante la inyección.

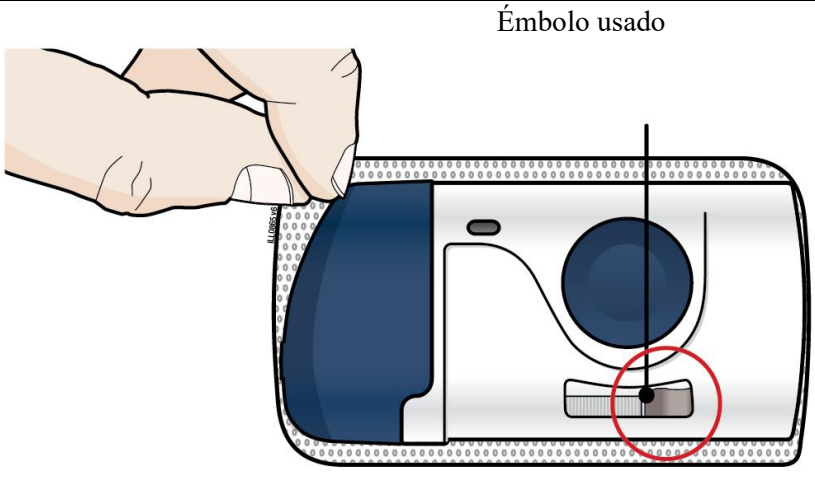
- Puede realizar actividades físicas moderadas durante el proceso de inyección, como caminar, intentar alcanzar algo o agacharse.

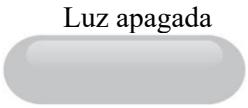
La inyección termina cuando:

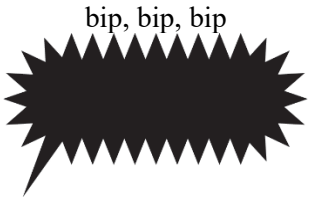
- La luz de estado de color verde se queda fija.
- Se escuchan varios pitidos.



	Paso 4: Terminar
O	**Cuando la inyección haya terminado, coja el adhesivo cutáneo para despegar con cuidado el minidosificador automático de la piel. Después de retirarlo, compruebe la ventana del medicamento. La luz verde estará ahora apagada.**







Compruebe que el émbolo usado ocupa toda la ventana del medicamento y que la luz fija de color verde se ha apagado para confirmar que se ha inyectado todo el medicamento. Si el émbolo no ha ocupado toda la ventana, póngase en contacto con su médico.

- El minidosificador automático usado pita cuando se retira de la piel.
- Es normal observar algunas gotas de líquido en la piel después de retirar el minidosificador automático usado.

P	**Deposite el minidosificador automático usado en un contenedor para desechar objetos punzantes.**

- El minidosificador automático contiene pilas, componentes electrónicos y una aguja.
- Coloque el minidosificador automático usado en un contenedor para desechar objetos punzantes inmediatamente después de utilizarlo. **No** tire el minidosificador automático a la basura.
- Pregunte al profesional sanitario que lo atiende cómo eliminar correctamente el minidosificador automático. Es posible que exista una normativa local al respecto.
- **No** retire el cartucho usado del minidosificador automático.
- **No** reutilice el minidosificador automático.
- **No** recicle ni tire a la basura el minidosificador automático o el contenedor para desechar objetos punzantes.

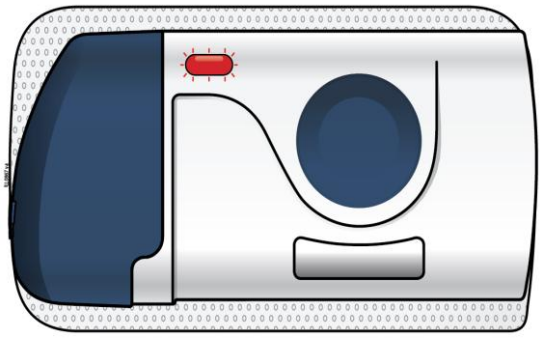
Importante: mantenga siempre el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y el alcance de los niños.

Q	**Examine el lugar de la inyección.**

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **No** frote el lugar de la inyección. Ponga una tirita si es necesario.

Solución de problemas

Qué hacer si la luz de estado del minidosificador automático cargado parpadea en color rojo y se escuchan pitidos.



Luz intermitente de advertencia

bip, bip, bip, bip, bip

Deje de utilizar el minidosificador automático cargado. Si tiene el minidosificador automático pegado al cuerpo, retírelo con cuidado.

Otras condiciones ambientales

Intervalo de humedad relativa entre 15% y 85%.
Intervalo de altitud entre -300 metros y 3 500 metros.
Durante la inyección, mantenga el minidosificador automático a un mínimo de 30 cm de cualquier otro dispositivo electrónico como, por ejemplo, un teléfono móvil.
Advertencia: no modifique el dispositivo.
El intervalo de temperatura operativa del minidosificador automático está entre 15 °C y 40 °C.
www.devicepatents.com

TABLA DE SÍMBOLOS					
No utilizar si el envase está dañado	Mantener seco	Consultar instrucciones de uso	Parte aplicada tipo BF	Un solo uso	Esterilizado con óxido de etileno

0344

Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, EE. UU.

Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, Países Bajos