

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL)

Repatha è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) in penna preriempita (SureClick).

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) (mini-dosatore automatico).

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Repatha è indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 10 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti che non raggiungono livelli di C-LDL target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Repatha è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica

Repatha è indicato negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di svilupparla, per ridurre il rischio cardiovascolare riducendo i livelli di C-LDL, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio:

- in associazione alla dose massima tollerata di statina con o senza altre terapie ipolipemizzanti oppure,
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Per i risultati dello studio relativi agli effetti sul C-LDL, eventi cardiovascolari e popolazioni studiate, vedere il paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con evolocumab devono essere escluse cause secondarie di iperlipidemia o dislipidemia mista (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

Posologia

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista (inclusa ipercolesterolemia familiare eterozigote)

Pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 10 anni)

La dose raccomandata di evolocumab è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese; le due dosi sono clinicamente equivalenti.

Ipercolesterolemia familiare omozigote in adulti e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 10 anni

La dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi.

Malattia cardiovascolare aterosclerotica negli adulti

La dose raccomandata di evolocumab è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese; le due dosi sono clinicamente equivalenti.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve; per i pazienti con compromissione epatica moderata e grave, vedere il paragrafo 4.4.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Repatha non sono state stabilite nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) di età inferiore a 10 anni o nei pazienti pediatrici con altre forme di iperlipidemia.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Evolocumab deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea da praticare nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Si deve effettuare una rotazione dei siti di iniezione e le iniezioni non devono essere eseguite in corrispondenza di aree in cui la cute è sensibile, presenta ecchimosi, rossori o indurimenti.

Evolocumab non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

La dose da 140 mg deve essere somministrata utilizzando una singola siringa preriempita.

La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando tre siringhe preriempite, iniettate consecutivamente nell'arco di 30 minuti.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

La dose da 140 mg deve essere somministrata utilizzando una singola penna preriempita.

La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando tre penne preriempite, iniettate consecutivamente nell'arco di 30 minuti.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

La dose da 420 mg deve essere somministrata utilizzando una singola cartuccia con il mini-dosatore automatico.

Repatha è destinato all'autosomministrazione da parte del paziente dopo un adeguato addestramento.

La somministrazione di evolocumab può anche essere eseguita da un soggetto addestrato alla somministrazione del prodotto.

Utilizzo esclusivamente monouso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Compromissione epatica

Una riduzione dell'esposizione totale ad evolocumab, che può portare ad una diminuzione dell'effetto sulla riduzione del C-LDL, è stata osservata nei pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto in questi pazienti deve essere garantito un attento monitoraggio.

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.2). Evolocumab deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica severa.

Gomma naturale secca

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita in vetro contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche severe.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

Nell'ambito degli studi clinici è stata studiata l'interazione farmacocinetica tra statine ed evolocumab. Nei pazienti in trattamento concomitante con statine è stato osservato un aumento di circa il 20% della clearance di evolocumab, in parte mediato dall'aumento della concentrazione della Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) indotto dalle statine, senza un impatto negativo dell'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Non sono necessari aggiustamenti della dose delle statine quando utilizzate in associazione a evolocumab.

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra evolocumab e medicinali ipolipemizzanti diversi dalle statine e da ezetimibe.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Repatha in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Repatha non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con evolocumab.

Allattamento

Non è noto se evolocumab sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Repatha tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di evolocumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità a livelli di esposizione basati sull'area sotto la curva (AUC) molto più elevati rispetto a quelli dei pazienti trattati con evolocumab 420 mg una volta al mese (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Repatha non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente alle dosi raccomandate sono nasofaringite (7,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,6%), dolore dorsale (4,4%), artralgia (3,9%), influenza (3,2%) e reazioni in sede di iniezione (2,2%). Il profilo di sicurezza nella popolazione affetta da ipercolesterolemia familiare omozigote è risultato in linea con quello dimostrato nella popolazione affetta da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi registrativi controllati e nelle segnalazioni spontanee sono mostrate nella tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) e molto raro ($< 1/10\,000$).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Comune
	Nasofaringite	Comune
	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Comune
	Artralgia	Comune
	Mialgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione ¹	Comune
	Malattia simil-influenzale	Non comune

¹ Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Il profilo di sicurezza è risultato omogeneo tra i soggetti con livelli di C-LDL post-basale < 25 mg/dL (0,65 mmol/L) o < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) e i soggetti con livelli di C-LDL post-basale superiori (≥ 40 mg/dL [1,03 mmol/L]), con esposizione mediana (Q1, Q3) a Repatha di 84,2 (78,1, 89,8) mesi nei soggetti che hanno continuato il trattamento con Repatha e di 59,8 (52,8, 60,3) mesi nei soggetti trattati con placebo che sono passati a Repatha nello studio di estensione in aperto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni più frequenti in sede di iniezione sono state lividi in corrispondenza del sito di iniezione, eritema, emorragia, dolore in corrispondenza del sito di iniezione e tumefazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Repatha sono state stabilite nei pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e omozigote. È stato condotto uno studio clinico per valutare gli effetti di Repatha in 158 pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza e i dati

di sicurezza in questa popolazione pediatrica sono risultati coerenti con il profilo di sicurezza noto del prodotto negli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. Negli studi clinici condotti su pazienti di età compresa tra 10 e < 18 anni, ventisei pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote sono stati trattati con Repatha. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza tra pazienti pediatrici e adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

Popolazione anziana

Dei 24 671 pazienti trattati con evolocumab in studi clinici in doppio cieco 11 126 (45,1%) erano di età ≥ 65 anni, mentre 2 132 (8,6%) erano di età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e pazienti più giovani.

Immunogenicità

Negli studi clinici, lo 0,3% dei pazienti (48 su 17 992 pazienti) trattati con almeno una dose di evolocumab è risultato positivo allo sviluppo di anticorpi leganti. I pazienti che mostravano positività sierica per gli anticorpi leganti sono stati sottoposti ad ulteriore valutazione per rilevare l'eventuale presenza di anticorpi neutralizzanti e nessun paziente è risultato positivo. La presenza di anticorpi leganti anti-evolocumab non ha avuto effetti sul profilo farmacocinetico, sulla risposta clinica o sulla sicurezza di evolocumab.

Negli studi clinici condotti su pazienti pediatrici trattati con Repatha non è stato riscontrato lo sviluppo di anticorpi anti-evolocumab.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni fino a 300 volte più elevate rispetto a quelle utilizzate nei pazienti trattati con 420 mg di evolocumab una volta al mese.

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con evolocumab. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a un trattamento sintomatico e si dovrà ricorrere a misure di supporto secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX13

Meccanismo d'azione

Evolocumab si lega selettivamente al PCSK9 e impedisce il legame del PCSK9 circolante con il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) sulla superficie degli epatociti, evitando così la degradazione del LDLR mediata dal PCSK9. L'aumento dei livelli epatici di LDLR determina riduzioni del colesterolo LDL (C-LDL) sierico.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, evolocumab ha determinato una riduzione di PCSK9 non legato, C-LDL, colesterolo totale (CT), ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Una singola somministrazione sottocutanea di 140 mg o 420 mg di evolocumab ha determinato la soppressione massima di PCSK9 non legato in circolo entro 4 ore, seguita da una riduzione del C-LDL con raggiungimento di un nadir medio nella risposta entro 14 e 21 giorni, rispettivamente. Le variazioni di PCSK9 non legato e di lipoproteine sieriche sono risultate reversibili al termine del trattamento con evolocumab. Durante il washout da evolocumab non sono stati osservati aumenti di PCSK9 non legato o di C-LDL superiori al basale, suggerendo che durante il trattamento non si verificano meccanismi compensatori per aumentare la produzione di PCSK9 e di C-LDL.

I regimi con somministrazione sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane e 420 mg una volta al mese sono risultati equivalenti in termini di abbassamento medio del C-LDL (media delle settimane 10 e 12) determinando riduzioni dal basale comprese tra -72% e -57% in confronto al placebo. Il trattamento con evolocumab ha portato a una riduzione simile del C-LDL sia in monoterapia, sia in associazione con altre terapie ipolipemizzanti.

Efficacia clinica nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

Il trattamento con evolocumab ha determinato, già dopo la prima settimana, una riduzione del C-LDL compresa tra il 55% e il 75% circa, che è stata mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. La risposta massima è stata ottenuta in generale entro 1-2 settimane dalla somministrazione del medicinale alla dose di 140 mg ogni 2 settimane e di 420 mg una volta al mese. Evolocumab è risultato efficace in tutti i sottogruppi rispetto al placebo e a ezetimibe, senza mostrare differenze osservabili tra i sottogruppi stessi, suddivisi in base a età, razza, sesso, regione, indice di massa corporea, rischio secondo il National Cholesterol Education Program, attuale stato di fumatore, fattori di rischio per la coronaropatia al basale, anamnesi familiare di coronaropatia prematura, condizione riguardante la tolleranza al glucosio (ovvero diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o nessuna di queste condizioni), ipertensione, dose e intensità del trattamento con statine, PCSK9 non legato al basale, C-LDL e TG al basale.

Nel 80-85% di tutti i pazienti con iperlipidemia primaria trattati con una delle due dosi, evolocumab ha dimostrato una riduzione $\geq 50\%$ del C-LDL alla media delle settimane 10 e 12. Fino al 99% dei pazienti trattati con una delle due dosi di evolocumab ha raggiunto livelli di C-LDL $< 2,6$ mmol/L e fino al 95% livelli di C-LDL $< 1,8$ mmol/L alla media delle settimane 10 e 12.

Utilizzo in associazione a una statina e a una statina con altre terapie ipolipemizzanti

LAPLACE-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco della durata di 12 settimane, condotto su 1 896 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista che sono stati randomizzati a ricevere evolocumab in associazione a statine (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Evolocumab è stato confrontato con placebo nei gruppi rosuvastatina e simvastatina, e con placebo ed ezetimibe nel gruppo atorvastatina.

Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina e rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento del C-HDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina ($p < 0,05$); ha inoltre determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$) (vedere tabelle 2 e 3).

RUTHERFORD-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 329 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in trattamento con terapie ipolipemizzanti. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,05$) (vedere tabella 2).

Tabella 2: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi rosuvastatina, simvastatina e atorvastatina combinati)	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)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-22 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-22 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 ^b (-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)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, HeFH = ipercolesterolemia familiare eterozigote, ^a $p < 0,05$ vs. placebo, ^b $p < 0,001$ vs. placebo.

Pazienti intolleranti alle statine

GAUSS-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 307 pazienti intolleranti alle statine o intolleranti a una dose efficace di statine. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL rispetto a ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto a ezetimibe ($p < 0,001$) (vedere tabella 3).

Trattamento senza statine

MENDEL-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ed ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 614 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista trattati con Repatha. Il farmaco ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo e a ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto a placebo e a ezetimibe ($p < 0,001$) (vedere tabella 3).

Tabella 3: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto a ezetimibe nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime poso-logico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi atorvastatina combinati)	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 (intolleranti alle statine)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (trattamento senza statine)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista; ^a p < 0,05 vs. ezetimibe, ^b p < 0,001 vs. ezetimibe, ^c p nominale < 0,001 vs. ezetimibe.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

DESCARTES è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, condotto su 901 pazienti con iperlipidemia trattati con la sola dieta, con atorvastatina o con atorvastatina in associazione a ezetimibe. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo (p < 0,001). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti nell'arco di 1 anno, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 52. La riduzione del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo è risultata comparabile nei gruppi trattati con le diverse terapie ipolipemizzanti di fondo ottimizzate per il C-LDL e il rischio cardiovascolare.

Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 alla settimana 52 rispetto al placebo (p < 0,001) (vedere tabella 4).

Tabella 4: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla settimana 52 (% , IC 95%)

Studio	Regime poso-logico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto 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)

Legenda: QM = una volta al mese; ^a p nominale < 0,001 vs. placebo, ^b p < 0,001 vs. placebo.

OSLER e OSLER-2 sono due studi di estensione in aperto, randomizzati, controllati, condotti con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha nei pazienti che hanno completato il trattamento in uno studio principale. In ciascuno studio di estensione, i pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere Repatha più la terapia standard (gruppo evolocumab) o la sola terapia standard (gruppo di controllo) per il primo anno di studio. Al termine del primo anno (settimana 52 nell'OSLER e settimana 48 nell'OSLER-2), i pazienti hanno iniziato il periodo di trattamento con Repatha in cui tutti i pazienti hanno ricevuto Repatha in aperto per altri 4 anni (OSLER) o per altri 2 anni (OSLER-2).

Nello studio OSLER sono stati arruolati 1 324 pazienti in totale. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 e alla settimana 52 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti per 272 settimane, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 nello studio principale alla settimana 260 nell'estensione in aperto. Nello studio OSLER-2 sono stati arruolati 3 681 pazienti in totale. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 e alla settimana 48 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 104 nell'estensione in aperto. Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla settimana 52 nell'OSLER e alla settimana 48 nell'OSLER-2 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Il C-LDL e altri parametri lipidici sono tornati ai valori basali entro 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con Repatha all'inizio dell'OSLER o dell'OSLER-2, senza evidenze di effetto rebound.

TAUSSIG è uno studio di estensione in aperto, multicentrico, della durata di 5 anni, con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) severa, compresa l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Nello studio TAUSSIG sono stati arruolati 194 pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) e 106 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Tutti i pazienti nello studio sono stati inizialmente trattati con Repatha 420 mg una volta al mese, ad eccezione dei pazienti trattati con lipoferesi al momento dell'arruolamento che hanno iniziato il trattamento con Repatha 420 mg ogni 2 settimane. Nei pazienti non sottoposti ad aferesi era possibile aumentare la frequenza di somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane in base alla risposta determinata dal C-LDL e ai livelli di PCSK9. L'impiego a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato dalla riduzione del C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) (vedere tabella 5).

Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH).

Tabella 5: Effetto di evolocumab sul C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH). Variazione percentuale media dal basale alla settimana 216 dell'OLE (e IC 95% associati)

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

Legenda: OLE = estensione in aperto, N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori C-LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con ipercolesterolemia familiare severa (non-HoFH) nell'analisi finale.

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote nei pazienti pediatrici

HAUSER-RCT è uno studio randomizzato, multicentrico, controllato verso placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli, della durata di 24 settimane, condotto su 158 pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I pazienti dovevano seguire una dieta ipolipidica ed essere in trattamento con una terapia ipolipemizzante di fondo ottimizzata (statina a dose ottimale, senza necessità di titolazione verso l'alto). I pazienti arruolati sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere per 24 settimane 420 mg di Repatha o placebo per via sottocutanea una volta al mese.

L'endpoint primario di efficacia di questo studio era la variazione percentuale del C-LDL dal basale alla settimana 24. La differenza tra Repatha e il placebo in termini di variazione percentuale media del C-LDL dal basale alla settimana 24 è stata del 38% (IC 95%: 45%, 31%; $p < 0,0001$). La riduzione media approssimata ai minimi quadrati (Errore Standard, ES) ($p < 0,0001$) del C-LDL dal basale alla settimana 24 era del 44% (2%) nel gruppo Repatha e del 6% (3%) nel gruppo placebo. I valori medi assoluti di C-LDL alla settimana 24 erano pari a 2,69 mmol/L (104 mg/dL) nel gruppo Repatha e a 4,45 mmol/L (172 mg/dL) nel gruppo placebo. Alla prima valutazione post-basale alla settimana 12 sono state osservate riduzioni del C-LDL che sono state mantenute per l'intero studio.

L'endpoint secondario dello studio era la variazione percentuale media del C-LDL dal basale alle settimane 22 e 24, dove la settimana 22 riflette il punto massimo e la settimana 24 il punto minimo dell'intervallo di somministrazione sottocutanea una volta al mese e fornisce informazioni sull'effetto mediato nel tempo della terapia con Repatha nell'intero intervallo di somministrazione. La differenza tra i trattamenti media approssimata ai minimi quadrati tra Repatha e il placebo in termini di variazione percentuale media del C-LDL dal basale alla media della settimana 22 e della settimana 24 era del 42% (IC 95%: 48%, 36%; $p < 0,0001$). Per ulteriori risultati, vedere la tabella 6.

Tabella 6. Effetti del trattamento con Repatha rispetto al placebo nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 24 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	ApoB (%)	Rapporto CT/C-HDL (%)	Rapporto ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-RCT (pazienti pediatrici con HeFH)	420 mg QM (N = 104)	-38,3 (-45,5, -31,1)	-35,0 (-41,8, -28,3)	-32,5 (-38,8, -26,1)	-30,3 (-36,4, -24,2)	-36,4 (-43,0, -29,8)

QM = mensile (sottocutaneo), IC = intervallo di confidenza, C-LDL = colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità, C-HDL = colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità, ApoB = apolipoproteina B, ApoA1 = apolipoproteina A1, CT = colesterolo totale

Tutti i valori p aggiustati $< 0,0001$

N = numero di pazienti randomizzati e trattati nel gruppo di analisi completa.

HAUSER-OLE è uno studio di Repatha in aperto, a braccio singolo, multicentrico, della durata di 80 settimane, condotto su 150 pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni con HeFH provenienti dallo studio HAUSER-RCT, e ha arruolato 13 pazienti pediatrici con HoFH *de novo*. I pazienti dovevano seguire una dieta ipolipidica ed essere in trattamento con una terapia ipolipemizzante di fondo. Tutti i pazienti con HeFH inclusi nello studio hanno ricevuto 420 mg di Repatha per via sottocutanea una volta al mese (durata dell'esposizione mediana: 18,4 mesi). Le variazioni percentuali medie (ES) del C-LDL dal basale erano pari a: -44,4% (1,7%) alla settimana 12, -41,0% (2,1%) alla settimana 48 e -35,2% (2,5%) alla settimana 80.

La variazione percentuale media (ES) dal basale alla settimana 80 di altri endpoint relativi ai lipidi era pari a: -32,1% (2,3%) per il colesterolo non-HDL, -25,1% (2,3%) per l'ApoB, -28,5% (2,0%) per il rapporto CT/C-HDL, -30,3% (2,2%) per il rapporto ApoB/ApoA1 e -24,9% (1,9%) per il CT.

Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

TESLA è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 49 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote di età compresa tra 12 e 65 anni. Repatha 420 mg una volta al mese, in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (ad es. statine, sequestranti degli acidi biliari), ha ridotto in modo significativo i livelli di C-LDL e ApoB alla settimana 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$) (vedere tabella 7). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto del trattamento della somministrazione di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 7: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	ApoB (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, 16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legenda: HoFH = ipercolesterolemia familiare omozigote, QM = una volta al mese; ^a p nominale $< 0,001$ vs. placebo, ^b $p < 0,001$ vs. placebo.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Nello studio TAUSIG, l'utilizzo a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato da una riduzione del C-LDL del 20 – 30% circa nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non sottoposti ad aferesi e del 10 – 30% nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sottoposti ad aferesi (vedere tabella 8). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Le riduzioni del C-LDL e le variazioni degli altri parametri lipidici in 14 pazienti adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote sono comparabili a quelle osservate nella popolazione globale dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 8: Effetto di evolocumab sul C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 216 dell'OLE (e IC 95% associati)

Popolazione di pazienti (N)	Settimana 12 OLE	Settimana 24 OLE	Settimana 36 OLE	Settimana 48 OLE	Settimana 96 OLE	Settimana 144 OLE	Settimana 192 OLE	Settimana 216 OLE
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Non sottoposti ad aferesi (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)
Sottoposti ad aferesi (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)

Legenda: OLE = estensione in aperto; N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con HoFH nell'analisi finale.

HAUSER-OLE è uno studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico, della durata di 80 settimane, condotto su 12 soggetti con HoFH per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di Repatha per la riduzione del C-LDL nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote. I pazienti dovevano seguire una dieta ipolipidica ed essere in trattamento con una terapia ipolipemizzante di fondo. Tutti i pazienti nello studio hanno ricevuto 420 mg di Repatha per via sottocutanea una volta al mese. Il C-LDL mediano (Q1, Q3) al basale era 10,29 mmol/L (8,87; 12,28 mmol/L) 398 mg/dL (343, 475 mg/dL). La variazione percentuale mediana (Q1, Q3) del C-LDL dal basale alla settimana 80 era -14% (-41, 4). Fin dalla prima valutazione alla settimana 12 sono state osservate riduzioni del C-LDL che sono state mantenute per l'intero studio, con riduzioni mediane (Q1, Q3) comprese tra 12% (-3, 32) e 15% (-4, 39). Per ulteriori risultati, vedere la tabella 9.

Tabella 9: Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale mediana (Q1, Q3) dal basale alla settimana 80

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	ApoB (%)	Rapporto CT/C-HDL (%)	Rapporto ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-OLE (pazienti pediatrici con HoFH)	420 mg QM (N = 12)	-14,3 (-40,6, 3,5)	-13 (-40,7, 2,7)	-19,1 (-33,3, 11,6)	-3,7 (-41,6, 7,6)	-3 (-35,7, 9,3)

QM = mensile (sottocutaneo); C-LDL = colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità; C-HDL = colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità; ApoB = apolipoproteina B; ApoA1 = apolipoproteina A1, CT = colesterolo totale
N = numero di pazienti randomizzati e trattati nel gruppo dell'analisi ad interim.

Effetti sul carico della malattia aterosclerotica

Gli effetti di Repatha 420 mg una volta al mese sul carico della malattia aterosclerotica, misurato tramite ecografia intravascolare (IVUS), sono stati valutati in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo della durata di 78 settimane condotto su 968 pazienti affetti da malattia coronarica in terapia con statine di base ottimizzata. Repatha ha ridotto sia il volume percentuale dell'ateroma (PAV; 1,01% [IC 95%, 0,64 - 1,38], $p < 0,0001$) sia il volume totale dell'ateroma (TAV; 4,89 mm³ [IC 95%, 2,53 - 7,25], $p < 0,0001$) rispetto al placebo. La regressione dell'aterosclerosi è stata osservata nel 64,3% (IC 95%, 59,6 – 68,7) e nel 47,3% (IC 95%, 42,6 – 52,0) dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Repatha o placebo, quando misurata tramite PAV. Quando misurata tramite TAV, la regressione dell'aterosclerosi è stata osservata nel 61,5% (IC 95%, 56,7 – 66,0) e nel 48,9% (IC 95%, 44,2 – 53,7) dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente Repatha o placebo. Lo studio non ha valutato la correlazione tra regressione della malattia aterosclerotica ed eventi cardiovascolari.

Effetto sulla morfologia delle placche aterosclerotiche coronariche

Gli effetti di Repatha 420 mg una volta al mese sulle placche aterosclerotiche coronariche analizzati mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) sono stati valutati in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo della durata di 52 settimane che comprendeva pazienti adulti il cui trattamento è stato iniziato entro 7 giorni da una sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (SCA-NSTEMI) in terapia con statine alla massima dose tollerata. Per l'endpoint primario della variazione assoluta dell'FCT (spessore del cappuccio fibroso) minimo in uno stesso segmento arterioso dal basale, la media approssimata ai minimi quadrati (LS) (IC 95%) è aumentata dal basale di 42,7 µm (32,4, 53,1) nel gruppo Repatha e di 21,5 µm (10,9, 32,1) nel gruppo placebo, ovvero si è osservato un aumento aggiuntivo di 21,2 µm (4,7, 37,7) rispetto al placebo ($p = 0,015$; differenza del 38% ($p = 0,041$)). I risultati secondari riportati mostrano differenze tra i trattamenti che includono una

variazione dell'FCT minimo medio (aumento di 32,5 μ m (12,7, 52,4); p = 0,016) e una variazione assoluta dell'arco lipidico massimo (-26° (-49,6, -2,4); p = 0,041).

Riduzione del rischio cardiovascolare negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata

Lo studio di Outcome con Repatha (FOURIER) era uno studio randomizzato, event driven, in doppio cieco su 27.564 soggetti, di età compresa tra 40 e 86 anni (età media 62,5 anni) con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata; l'81% aveva avuto un precedente infarto del miocardio, il 19% aveva avuto un ictus e il 13% aveva un'arteriopatia periferica. Oltre il 99% dei pazienti era in terapia con statine ad intensità da moderata ad alta e con almeno un altro trattamento cardiovascolare come farmaci anti-aggreganti, beta bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o bloccanti del recettore dell'angiotensina; il C-LDL mediano (Q1, Q3) al basale era 2,4 mmol/L (2,1 - 2,8). Il rischio cardiovascolare assoluto era bilanciato tra i gruppi di trattamento e, in aggiunta all'evento indice, tutti i pazienti presentavano almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare maggiore o 2 fattori di rischio cardiovascolare minori; l'80% aveva ipertensione, il 36% aveva diabete mellito e il 28% era un fumatore abituale. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 con Repatha (140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese) o con placebo; la durata media del periodo di follow-up dei pazienti è stata di 26 mesi.

Una riduzione sostanziale di C-LDL è stata osservata durante lo studio, con valori mediani raggiunti di C-LDL tra 0,8 e 0,9 mmol/L ad ogni valutazione; il 25% dei pazienti ha raggiunto una concentrazione di C-LDL inferiore a 0,5 mmol/L. Nonostante i livelli molto bassi di C-LDL raggiunti, non sono stati osservati nuovi problemi di sicurezza (vedere paragrafo 4.8); le frequenze di diabete di nuova insorgenza ed eventi cognitivi erano comparabili nei pazienti che avevano raggiunto livelli di C-LDL < 0,65 mmol/L e in quelli con un valore di C-LDL superiore.

Repatha ha ridotto significativamente il rischio di eventi cardiovascolari definiti come endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile (vedere tabella 10); le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario e per l'endpoint secondario composito si sono separate approssimativamente a 5 mesi (vedere figura 1 per la curva Kaplan-Meier a tre anni dei MACE). Il rischio relativo dei MACE compositi (morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus) è stato ridotto significativamente del 20%. L'effetto del trattamento è risultato consistente in tutti i sottogruppi (inclusa età, tipo di malattia, C-LDL al basale, intensità delle statine, uso di ezetimibe e diabete) ed è stato guidato da una riduzione del rischio di infarto del miocardio, ictus e rivascolarizzazione coronarica; non è stata riscontrata una differenza significativa nella mortalità cardiovascolare o per tutte le cause; tuttavia, lo studio non è stato disegnato per individuare tale differenza.

Tabella 10: Effetto di evolocumab sugli eventi cardiovascolari maggiori

	Placebo (N = 13.780) n (%)	Evolocumab (N = 13.784) n (%)	Hazard ratio^a (IC 95%)	p-value^b
MACE+ (endpoint composito di MACE, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per angina instabile)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79 – 0,92)	< 0,0001
MACE (endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73 – 0,88)	< 0,0001
Mortalità cardiovascolare	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88 – 1,25)	0,62
Mortalità per tutte le cause	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91 – 1,19)	0,54
Infarto del miocardio (fatale/non fatale)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65 – 0,82)	< 0,0001 ^c
Ictus (fatale/non fatale) ^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%)	p-value ^b
Rivascolarizzazione coronarica	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71 – 0,86)	< 0,0001 ^c
Ospedalizzazione per angina instabile ^e	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82 – 1,18)	0,89

^a Basato su modello Cox stratificato tramite fattori di stratificazione alla randomizzazione raccolti tramite il sistema di risposta vocale interattiva (IVRS).

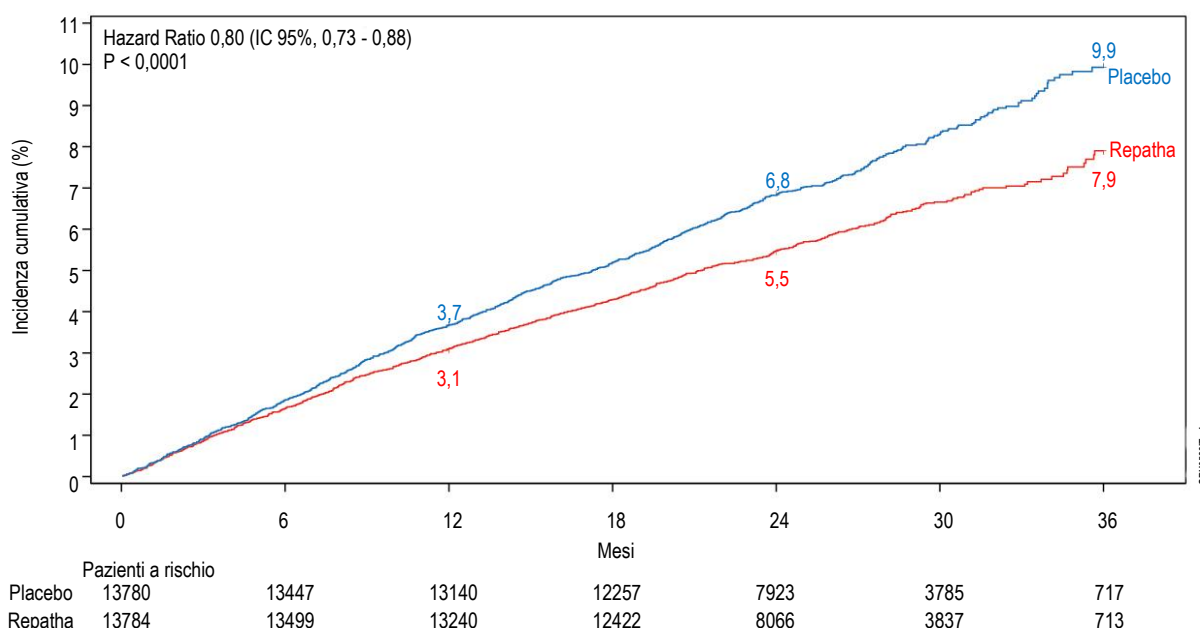
^b Log-rank test a 2 code stratificato in base ai fattori di stratificazione alla randomizzazione raccolti tramite IVRS.

^c Significatività nominale.

^d L'effetto del trattamento sull'ictus è stato guidato da una riduzione del rischio di ictus ischemico; non è stato riscontrato un effetto sull'ictus emorragico o sull'ictus non determinato.

^e La valutazione del tempo all'ospedalizzazione per angina instabile era *ad-hoc*.

Figura 1: Tempo ad un evento MACE (composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus); Kaplan-Meier a 3 anni



FOURIER-OLE (studio 1 e studio 2) è costituito da due studi di estensione in aperto, a braccio singolo, multicentrici con lo scopo di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia a lungo termine di Repatha nei pazienti con malattia cardiovascolare accertata che hanno completato lo studio FOURIER. I pazienti arruolati hanno ricevuto Repatha 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese per circa 5 anni e hanno continuato la terapia di fondo con statine a moderata (22,2%) o alta (74,8%) intensità. Dei 5 031 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Repatha nello studio 1, 2 499 pazienti avevano ricevuto Repatha e 2 532 pazienti avevano ricevuto placebo nello studio FOURIER. Dei 1 599 pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Repatha nello studio 2, 854 pazienti avevano ricevuto Repatha e 745 pazienti avevano ricevuto placebo nello studio FOURIER. Al termine dello studio 1 e dello studio 2, per i pazienti randomizzati a Repatha nello studio FOURIER la durata dell'esposizione a Repatha totale mediana era di massimo 8,4 anni (mediana 85,4 mesi) e 8,0 anni (mediana 80,2 mesi) e per i pazienti randomizzati al placebo la durata dell'esposizione a Repatha totale era di massimo 5,25 anni (mediana 60,0 mesi) e 4,9 anni (mediana 55,1 mesi), rispettivamente.

Negli studi 1 e 2 combinati, il 72,4% (n = 4 802) dei pazienti ha raggiunto un livello minimo di C-LDL post-basale < 25 mg/dL (0,65 mmol/L), l'87,0% (n = 5 765) dei pazienti ha raggiunto un livello di C-LDL < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) e l'11,9% (n = 792) dei pazienti presentava tutti i valori di C-LDL post-basale ≥ 40 mg/dL (1,03 mmol/L). Tra i pazienti che hanno raggiunto livelli bassi di C-LDL post-basale (< 25 mg/dL o < 40 mg/dL), l'incidenza complessiva degli eventi avversi emergenti dal trattamento è stata dell'80,0% nei pazienti che hanno raggiunto livelli di C-LDL < 25 mg/dL e dell'82,7% nei pazienti che hanno raggiunto livelli di C-LDL < 40 mg/dL.

rispetto all'85,0% nei pazienti con livelli di C-LDL ≥ 40 mg/dL. L'incidenza complessiva degli eventi avversi gravi emergenti dal trattamento è stata del 37,7% nei pazienti che hanno raggiunto livelli di C-LDL < 25 mg/dL e del 40,0% nei pazienti che hanno raggiunto livelli di C-LDL < 40 mg/dL rispetto al 41,5% nei pazienti con livelli di C-LDL ≥ 40 mg/dL.

La riduzione percentuale media del C-LDL rispetto al basale è risultata stabile durante il periodo di studio OLE, con valori compresi tra il 53,4% e il 59,1% per lo studio 1 e tra il 62,5% e il 67,2% per lo studio 2, indipendentemente dal gruppo di trattamento iniziale a cui il paziente era stato randomizzato nello studio FOURIER. Ciò sembra tradursi in un tasso di incidenza numericamente inferiore degli endpoint cardiovascolari esploratori aggiudicati relativi all'endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus per i pazienti che avevano ricevuto Repatha in entrambi gli studi FOURIER e FOURIER-OLE rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo nello studio FOURIER e Repatha negli studi FOURIER-OLE.

Nel complesso, non sono stati identificati nuovi risultati di sicurezza in questi studi.

Effetti sul C-LDL durante la fase acuta di sindromi coronariche acute (SCA)

EVOPACS è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 8 settimane, condotto in un unico Paese su 308 pazienti con SCA per i quali è stato iniziato il trattamento con evolocumab in ospedale entro 24-72 ore dalla manifestazione dell'evento.

Nei pazienti che non assumevano statine oppure in trattamento con statine diverse da atorvastatina 40 mg prima dello screening, tale trattamento è stato interrotto ed è stato iniziato il trattamento con atorvastatina 40 mg una volta al giorno. La randomizzazione è stata stratificata per centro dello studio e per la presenza di un trattamento stabile con statine nel periodo ≥ 4 settimane prima dell'arruolamento. La maggior parte dei soggetti (241 [78%]) non era stata sottoposta a trattamento stabile con statine nel periodo ≥ 4 settimane prima dello screening e la maggior parte (235 [76%]) non assumeva statine al basale. Entro la settimana 4, 281 (97%) soggetti assumevano statine ad alta intensità. Evolocumab 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 8 rispetto al placebo ($p < 0,001$). La riduzione media (DS) nel C-LDL dal basale alla settimana 8 era del 77,1% (15,8%) nel gruppo evolocumab e del 35,4% (26,6%) nel gruppo placebo con una differenza media approssimata ai minimi quadrati (LS) (IC 95%) del 40,7% (36,2%, 45,2%). I valori di C-LDL al basale erano pari a 3,61 mmol/L (139,5 mg/dL) nel gruppo evolocumab e a 3,42 mmol/L (132,2 mg/dL) nel gruppo placebo. Le riduzioni di C-LDL in questo studio erano coerenti con quanto osservato negli studi precedenti dove evolocumab è stato associato a una terapia stabile ipolipemizzante, come dimostrato dai livelli di C-LDL durante il trattamento alla settimana 8 in questo studio (in linea con l'effetto allo steady-state della statina ad alta intensità in entrambi i bracci di trattamento) pari a 0,79 mmol/L (30,5 mg/dL) e 2,06 mmol/L (79,7 mg/dL) nei gruppi evolocumab più atorvastatina e placebo più atorvastatina, rispettivamente.

Gli effetti di evolocumab in questa popolazione di pazienti sono risultati coerenti con quelli osservati negli studi precedenti nel programma di sviluppo clinico di evolocumab e non è stato riscontrato alcun nuovo problema relativo alla sicurezza.

Riduzione del rischio cardiovascolare negli adulti ad alto rischio di eventi cardiovascolari senza precedente infarto del miocardio o ictus

VESALIUS-CV è uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli, sugli esiti cardiovascolari di evolocumab, condotto su 12 257 pazienti adulti (6 129 trattati con evolocumab e 6 128 con placebo) con aumentato rischio cardiovascolare che non avevano ancora manifestato un infarto del miocardio o un ictus.

I pazienti eleggibili presentavano una malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata, comprendente coronaropatia, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica oppure, in assenza di ASCVD nota accertata al basale, dovevano essere affetti da diabete mellito.

I pazienti dovevano presentare valori di C-LDL $\geq 2,3$ mmol/L (≥ 90 mg/dL) oppure di colesterolo non HDL $\geq 3,1$ mmol/L (≥ 120 mg/dL) oppure di ApoB $\geq 1,56$ μ mol/L (≥ 80 mg/dL), nel corso di una terapia ipolipemizzante di fondo stabile. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere evolocumab mediante iniezione sottocutanea (140 mg ogni 2 settimane) oppure placebo ogni 2 settimane. La durata mediana del follow-up è stata di 55,1 mesi. Complessivamente, il 97,8% dei pazienti ha completato lo studio.

L'età media (DS) al basale era di 65,4 (6,9) anni; il 56,0% dei pazienti aveva almeno 65 anni e il 42,5% era di sesso femminile. Per quanto riguarda le diagnosi pregresse di malattia cardiovascolare, il 45,1% dei pazienti presentava una coronaropatia significativa; il 9,9% una malattia cerebrovascolare aterosclerotica significativa; il 17,4% un'arteriopatia periferica significativa e il 58,1% era affetto da diabete mellito (1,4% di tipo 1; 56,8% di tipo 2), con il 32,1% che presentava diabete mellito ad alto rischio in assenza di evidenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Tra i fattori di incremento del rischio basale figuravano diabete di qualsiasi tipo o sindrome metabolica in pazienti con coronaropatia, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica (30,2%) e valori di C-LDL $\geq 3,36$ mmol/L (≥ 130 mg/dL), colesterolo non-HDL $\geq 4,14$ mmol/L (≥ 160 mg/dL) oppure ApoB $\geq 2,3$ μ mol/L (≥ 120 mg/dL) (50,8%). Al basale, la maggior parte dei pazienti era in trattamento con un regime ipolipemizzante ad alta intensità (72,2%), con il 67,9% in terapia con statine ad alta intensità. L'86,8% dei pazienti assumeva statine e il 19,9% ezetimibe. La maggior parte dei pazienti assumeva inoltre almeno un altro farmaco cardiovascolare, inclusi antiaggreganti piastrinici (66,8%), anticoagulanti (11,6%), beta-bloccanti (55,1%), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), ARNi o bloccanti del recettore dell'angiotensina (74,9%), inibitori di SGLT2 (9,7%) oppure agonisti del recettore del GLP-1 (5,6%). Il valore mediano (Q1, Q3) di C-LDL al basale era pari a 3,2 (2,7; 3,9) mmol/L (122,0 [104,0; 149,0] mg/dL).

Evolocumab ha ridotto significativamente il rischio dell'endpoint composito triplo (tempo al primo evento tra morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus ischemico). I risultati relativi all'endpoint composito triplo e agli altri endpoint cardiovascolari sono riportati nella Tabella 11. Le stime di Kaplan-Meier dell'incidenza cumulativa dell'endpoint composito triplo sono riportate nella Figura 2. La riduzione del rischio dell'endpoint composito triplo è risultata coerente nei diversi sottogruppi definiti in base a sesso, età, precedente rivascolarizzazione, stato diabetico e nei pazienti con diabete ma senza ASCVD al basale.

Tabella 11. Effetti del trattamento con evolocumab rispetto al placebo nei pazienti ad alto rischio di sviluppare eventi cardiovascolari senza precedente infarto del miocardio o ictus

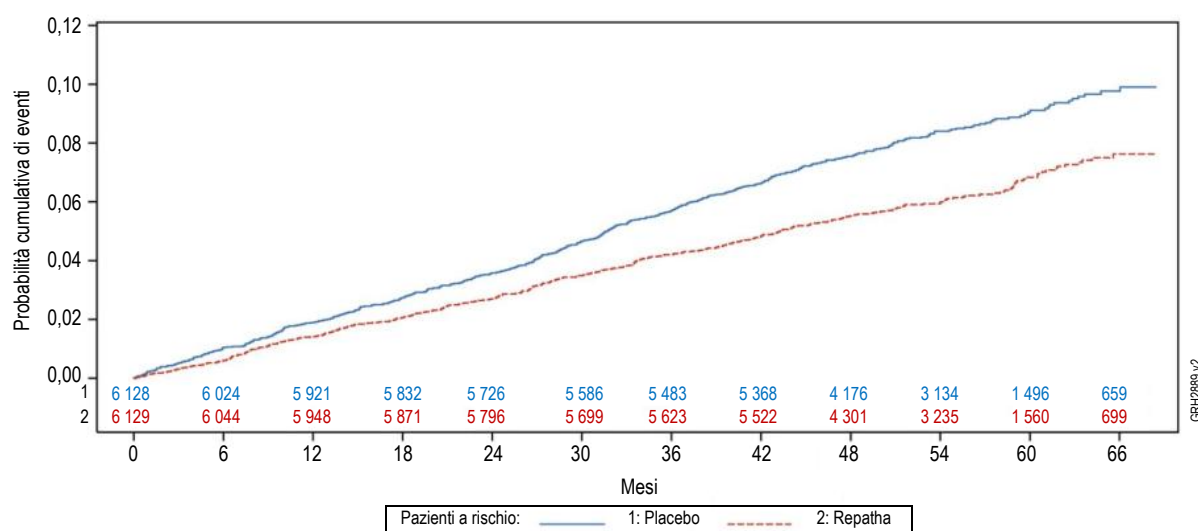
	Placebo (N = 6 128) n (%)	Evolocumab (N = 6 129) n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	p-value
Endpoint composito triplo				
Tempo al primo evento tra morte per CV, infarto del miocardio o ictus ischemico	503 (8,21)	374 (6,10)	0,73 (0,64 – 0,84)	< 0,001 ^a
Altri endpoint cardiovascolari				
Tempo al primo evento tra morte per cardiopatia coronarica (CHD), infarto del miocardio, ictus ischemico o eventuale rivascolarizzazione arteriosa determinata da ischemia	907 (14,80)	747 (12,19)	0,81 (0,73 – 0,89)	< 0,001 ^a
Tempo al primo evento tra morte per CHD, infarto del miocardio o ictus ischemico	443 (7,23)	336 (5,48)	0,75 (0,65 – 0,86)	< 0,001 ^a
Tempo al primo evento tra infarto del miocardio, ictus ischemico o eventuale rivascolarizzazione arteriosa determinata da ischemia	834 (13,61)	674 (11,00)	0,79 (0,72 – 0,88)	< 0,001 ^a

	Placebo (N = 6 128) n (%)	Evolocumab (N = 6 129) n (%)	Hazard ratio (IC 95%)	p-value
Tempo al primo evento tra morte per CHD, infarto del miocardio o eventuale rivascolarizzazione arteriosa determinata da ischemia	819 (13,36)	664 (10,83)	0,79 (0,72 – 0,88)	< 0,001 ^a
Tempo al primo evento tra morte per CHD o infarto del miocardio	313 (5,11)	232 (3,79)	0,73 (0,62 – 0,87)	< 0,001 ^a
Tempo all'infarto del miocardio	229 (3,74)	149 (2,43)	0,64 (0,52 – 0,79)	< 0,001 ^a
Tempo a eventuale rivascolarizzazione arteriosa determinata da ischemia	699 (11,41)	561 (9,15)	0,79 (0,70 – 0,88)	< 0,001 ^a
Tempo alla morte per CHD	117 (1,91)	105 (1,71)	0,89 (0,68 – 1,16)	0,39
Tempo alla morte cardiovascolare	195 (3,18)	156 (2,55)	0,79 (0,64 – 0,98)	0,031
Tempo alla morte per tutte le cause	539 (8,80)	434 (7,08)	0,80 (0,70 – 0,91)	< 0,001
Tempo all'ictus ischemico	144 (2,35)	115 (1,88)	0,79 (0,62 – 1,01)	0,062

CHD = cardiopatia coronarica.

^a Statisticamente significativo.

Figura 2. Tempo al primo evento MACE (endpoint composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus ischemico): curva di Kaplan-Meier a 5,5 anni



Sono state effettuate valutazioni seriali del profilo lipidico in un sottogruppo di pazienti (n = 2 014) provenienti da centri e pazienti selezionati in modo casuale. La differenza tra evolocumab e placebo nella variazione percentuale media dei livelli di C-LDL rispetto al basale è stata del 55,3% (IC 95%: 51,9%; 58,8%) alla settimana 48 e del 50,9% (IC 95%: 47,1%; 54,7%) alla Settimana 96. I valori di C-LDL ottenuti alla Aposettimana 48 sono stati pari a una mediana (Q1, Q3) di 1,2 (0,7; 1,9) mmol/L (44,5 [26,0; 73,0] mg/dL) nel braccio evolocumab e di 2,8 (2,2; 3,7) mmol/L (109,0 [86,0; 144,0] mg/dL) nel braccio placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg o 420 mg di evolocumab ad adulti sani, le concentrazioni sieriche massime mediane sono state raggiunte in 3 - 4 giorni. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg ha determinato una C_{max} media (DS) pari a 13,0 (10,4) $\mu\text{g/mL}$ e un AUC_{last} media (DS) pari a 96,5 (78,7) $\text{giorno} \cdot \mu\text{g/mL}$. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 420 mg ha determinato una C_{max} media (DS)

pari a 46,0 (17,2) $\mu\text{g/mL}$ e un' AUC_{last} media (DS) pari a 842 (333) $\text{giorno} \cdot \mu\text{g/mL}$. Tre dosi sottocutanee da 140 mg sono risultate bioequivalenti rispetto ad una singola dose sottocutanea da 420 mg. Da modelli farmacocinetici è stato determinato che la biodisponibilità assoluta dopo somministrazione s.c. è pari al 72%.

È stato stimato che, dopo una singola dose endovenosa da 420 mg di evolocumab, il volume di distribuzione medio (DS) allo steady-state è pari a 3,3 (0,5) L, suggerendo una limitata distribuzione tissutale di evolocumab.

Biotrasformazione

Evolocumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, con conseguente degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

Evolocumab ha un'emivita effettiva stimata compresa tra 11 e 17 giorni.

Nei pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista in trattamento con una statina ad alta dose, l'esposizione sistemica a evolocumab è stata lievemente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti in trattamento con una statina a dose da bassa a moderata (rapporto AUC_{last} 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). Un aumento della clearance del 20% circa è in parte mediato dall'aumento della concentrazione del PCSK9 provocato dalle statine; ciò non ha avuto alcun impatto negativo sull'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato l'assenza di differenze evidenti nelle concentrazioni sieriche di evolocumab nei pazienti con ipercolesterolemia (ipercolesterolemia non familiare o familiare) in trattamento concomitante con statine.

Linearità/non linearità

Dopo una singola dose endovenosa da 420 mg, è stata stimata una clearance sistemica media (DS) di 12 (2) mL/ora. Negli studi clinici in cui sono state effettuate somministrazioni sottocutanee ripetute nell'arco di 12 settimane, con regimi posologici pari o superiori a 140 mg, sono stati osservati aumenti dell'esposizione proporzionali alla dose. È stato osservato un accumulo di circa 2-3 volte nelle concentrazioni sieriche minime (C_{min} [DS] 7,21 [6,6]) in seguito alla somministrazione di dosi da 140 mg ogni 2 settimane o di dosi da 420 mg una volta al mese (C_{min} [DS] 11,2 [10,8]), e lo steady-state è stato raggiunto entro 12 settimane di trattamento.

Non sono state osservate variazioni tempo-dipendenti delle concentrazioni sieriche nell'arco di un periodo di 124 settimane.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale. Dati integrati dagli studi clinici su evolocumab non hanno rilevato la presenza di differenze nella farmacocinetica di evolocumab tra i pazienti con compromissione renale di entità lieve o moderata e quelli che non presentavano alcuna alterazione della funzionalità renale.

In uno studio clinico su 18 pazienti con funzionalità renale normale (velocità di filtrazione glomerulare stimata $[\text{eGFR}] \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n = 6$), con compromissione renale grave (eGFR da 15 a $29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $n = 6$) o con nefropatia in stadio terminale (ESRD) in emodialisi ($n = 6$), l'esposizione a evolocumab non legato, valutata con la C_{max} dopo una singola dose sottocutanea di 140 mg, risultava ridotta del 30% nei pazienti con compromissione renale grave e del 45% nei pazienti con ESRD in emodialisi. L'esposizione, valutata mediante l' AUC_{last} , risultava ridotta di circa il 24% nei pazienti con compromissione renale grave e di circa il 45% nei pazienti con ESRD in

emodialisi. Il meccanismo esatto delle differenze farmacocinetiche non è noto; tuttavia, le differenze nel peso corporeo non potevano spiegare tali differenze. Nell'interpretazione dei risultati, devono essere presi in considerazione alcuni fattori che includono una dimensione piccola del campione e una grande variabilità inter-individuale. La farmacodinamica e la sicurezza di evolocumab nei pazienti con compromissione renale grave e ESRD sono risultate simili a quelle dei pazienti con funzionalità renale normale e non sono state osservate differenze clinicamente significative nella riduzione del C-LDL. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale grave o ESRD in emodialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A). Sono state studiate dosi sottocutanee singole di evolocumab da 140 mg in 8 pazienti con compromissione epatica lieve, in 8 pazienti con compromissione epatica moderata e in 8 soggetti sani. Benché l'esposizione a evolocumab sia risultata del 40-50% circa inferiore a quella osservata nei soggetti sani, i livelli di PCSK9 al basale nonché il grado e l'andamento della sua neutralizzazione nel corso del tempo nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono risultati simili a quanto rilevato nei volontari sani. Questo ha determinato una riduzione assoluta del C-LDL di entità e con un andamento nel tempo simili. Non sono stati condotti studi su evolocumab nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.4).

Peso corporeo

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è risultato una covariata significativa che influenza le concentrazioni minime di evolocumab anche se non ha alcun impatto sulla riduzione del colesterolo LDL. Dopo somministrazione ripetuta sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane le concentrazioni minime alla settimana 12 sono state, nei pazienti di 69 e 93 kg, rispettivamente del 147% superiori e del 70% inferiori rispetto alla concentrazione di un soggetto tipo con peso di 81 kg. Minore impatto del peso corporeo è stato osservato con la somministrazione ripetuta sottocute di evolocumab alla dose mensile di 420 mg.

Altre popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'età, alla razza o al sesso. È stata osservata un'influenza del peso corporeo sulla farmacocinetica di evolocumab, che non ha tuttavia determinato effetti osservabili sulla riduzione dei livelli di C-LDL. Non sono pertanto necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

La farmacocinetica di Repatha è stata valutata in 103 pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HAUSER-RCT). Dopo la somministrazione sottocutanea di 420 mg di Repatha una volta al mese, le concentrazioni sieriche minime medie (DS) sono state 22,4 (14,7) mcg/mL, 64,9 (34,4) mcg/mL e 25,8 (19,2) mcg/mL alla settimana 12, alla settimana 22 e alla settimana 24, rispettivamente. La farmacocinetica di Repatha è stata valutata in 12 pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e < 18 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HAUSER-OLE). Dopo la somministrazione sottocutanea di 420 mg di Repatha una volta al mese, le concentrazioni sieriche minime medie (DS) sono state 20,3 (14,6) mcg/mL e 17,6 (28,6) mcg/mL alla settimana 12 e alla settimana 80, rispettivamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei criceti, evolocumab non è risultato cancerogeno a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg una volta al mese. Non sono state eseguite valutazioni sulla potenziale mutagenicità di evolocumab.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in esemplari di criceto e di scimmie cynomolgus a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Nella scimmia cynomolgus non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale o postnatale (fino a 6 mesi di vita) a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Ad esclusione di una riduzione della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T osservata nella scimmia cynomolgus immunizzata con emocianina della Megathura crenulata (KLH, Keyhole Limpet Haemocyanin) (KLH) dopo 3 mesi di trattamento con evolocumab, non sono stati osservati effetti indesiderati nel criceto (fino a 3 mesi) e nella scimmia cynomolgus (fino a 6 mesi) con esposizioni molto più elevate rispetto a quelle di pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese. In questi studi è stato osservato l'effetto farmacologico desiderato, ossia la riduzione dei livelli sierici del C-LDL e del colesterolo totale, che è risultato reversibile al termine del trattamento.

In seguito all'utilizzo in associazione a rosuvastatina per 3 mesi nella scimmia cynomolgus, non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg di evolocumab una volta al mese. Le riduzioni dei livelli sierici di C-LDL e colesterolo totale sono state più accentuate di quelle osservate in precedenza con evolocumab in monoterapia e sono risultate reversibili al termine del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prolina
Acido acetico glaciale
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

3 anni.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

3 anni.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

2 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) nella confezione originale e deve essere utilizzato entro 1 mese.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una soluzione da 1 mL in una siringa preriempita monouso di vetro tipo I con ago 27 gauge in acciaio inossidabile.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice, vedere paragrafo 4.4).

Confezione da una siringa preriempita.

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Una soluzione da 1 mL in una penna preriempita monouso contenente una siringa di vetro tipo I con ago 27 gauge in acciaio inossidabile.

Confezione da una, due, tre penne preriempite o confezioni multiple contenenti 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

Una soluzione da 3,5 mL in cartuccia monouso costituita da polimero olefinico ciclico con setto in elastomero e pistone a contatto con il prodotto e un cappuccio in resina. La cartuccia preriempita è assemblata tramite un componente del dispositivo a vite telescopica. La cartuccia è confezionata unitamente al dispositivo di somministrazione. Il canale di passaggio del fluido all'interno del dispositivo di somministrazione è costituito da acciaio inossidabile e cloruro di polivinile non-DEHP, con un ago 29 gauge in acciaio inossidabile. Il dispositivo di somministrazione contiene batterie all'ossido di argento e zinco e include un cerotto adesivo costituito da un nastro in poliestere con adesivo acrilico. Il dispositivo di somministrazione è disegnato per essere utilizzato esclusivamente con la cartuccia preriempita da 3,5 mL fornita.

Confezione singola da una cartuccia/mini-dosatore automatico o confezione multipla da tre (3×1) cartucce/mini-dosatori automatici.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata. La soluzione non deve essere iniettata se contiene particelle o se è torbida o di colore alterato. Per evitare problemi in corrispondenza del sito di iniezione, prima di praticare l'iniezione si deve lasciare che il prodotto raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Si deve iniettare l'intero contenuto.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/15/1016/001 - 1 siringa preriempita

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/15/1016/002 - 1 penna preriempita

EU/1/15/1016/003 - 2 penne preriempite

EU/1/15/1016/004 - 3 penne preriempite

EU/1/15/1016/005 - 6 (3×2) penne preriempite (confezione multipla)

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia

EU/1/15/1016/006 - 1 cartuccia confezionata unitamente al mini-dosatore automatico

EU/1/15/1016/007 - 3 (3×1) cartucce confezionate unitamente ai mini-dosatori automatici (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2015

Data del rinnovo più recente: 14 Aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Amgen Manufacturing Limited LLC
Road 31 km 24.6
Juncos
Porto Rico, 00777
USA

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich,
Rhode Island 02817
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Contiene lattice, leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 140 mg siringa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Repatha 140 mg soluzione iniettabile
evolocumab

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile
evolocumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 penna preriempita SureClick.

2 penne preriempite SureClick.

3 penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 140 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

Confezione multipla: 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite SureClick.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 140 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

2 penne preriempite SureClick. Componenti di una confezione multipla non vendibili separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 140 mg penna

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile
evolocumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL MINI-DOSATORE AUTOMATICO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 cartuccia e mini-dosatore automatico.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuccia

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

Confezione multipla: 3 (3x1) cartucce e mini-dosatori automatici.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuccia

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA (senza blue box)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia
evolocumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 cartuccia e mini-dosatore automatico. Componente di una confezione multipla non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Repatha 420 mg cartuccia

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA CARTUCCIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Repatha 420 mg soluzione iniettabile
evolocumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3,5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita evolocumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le avvertenze e le istruzioni riportate in questo documento sono destinate alla persona che assume il medicinale. I genitori o persone che prestano assistenza responsabili della somministrazione del medicinale ad altri, ad esempio a un bambino, devono attenersi alle informazioni di conseguenza.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Repatha e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha
3. Come usare Repatha
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repatha
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Repatha e a cosa serve

Cos'è Repatha e come agisce

Repatha è un medicinale che abbassa i livelli di colesterolo "cattivo", un tipo di grasso presente nel sangue.

Repatha contiene evolocumab come principio attivo, un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata progettata per legarsi ad una sostanza bersaglio nel corpo umano). Evolocumab è progettato per legarsi ad una sostanza chiamata PCSK9 che influenza la capacità del fegato di assorbire il colesterolo. Il medicinale, legandosi e rimuovendo il PCSK9, aumenta la quantità di colesterolo che entra nel fegato, abbassando così i livelli di colesterolo nel sangue.

A cosa serve Repatha

Repatha è utilizzato in aggiunta a una dieta per abbassare il colesterolo:

- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria [familiare eterozigote e non familiare] o dislipidemia mista). È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.
- nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare eterozigote o HeFH). È somministrato da solo o insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.

- negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare omozigote o HoFH). È somministrato insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.
- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue che presentano già una malattia cardiovascolare aterosclerotica oppure sono ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.

Repatha è usato nei pazienti che non riescono a tenere sotto controllo i propri livelli di colesterolo solo attraverso una dieta finalizzata ad abbassarli. Durante il trattamento con questo medicinale dovrà continuare a seguire la sua dieta per abbassare il colesterolo. Nei pazienti ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, Repatha può aiutare a prevenire un attacco di cuore, l'ictus ed alcune procedure cardiache per il ripristino del flusso sanguigno al cuore dovuti all'accumulo di depositi di grasso nelle arterie (anche conosciuto come malattia cardiovascolare aterosclerotica).

2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha

Non usi Repatha se è allergico a evolocumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Repatha se ha una malattia al fegato.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita in vetro contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche severe.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista dovrà registrare il nome e il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato nella sua cartella paziente. Lei potrà anche prendere nota di questi dettagli, qualora le venissero chieste queste informazioni in futuro.

Bambini e adolescenti

L'uso di Repatha è stato studiato in bambini di età pari o superiore a 10 anni in trattamento per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote o omozigote.

L'uso di Repatha non è stato studiato in bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Repatha

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Repatha non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Non è noto se Repatha sia pericoloso per il nascituro.

Non è noto se Repatha passi nel latte materno.

È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare al seno. Il medico l'aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Repatha, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Repatha per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Repatha non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Repatha contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Repatha contiene prolina

Questo medicinale contiene 25 mg di prolina in ogni 1,0 mL di evolocumab a concentrazione di 140 mg/mL. La prolina può essere pericolosa per i pazienti con iperprolinemia, una rara malattia genetica caratterizzata da un accumulo di prolina nell'organismo. Se lei (o il suo bambino) soffre di iperprolinemia, non usi questo medicinale a meno che non le sia stato raccomandato dal medico.

3. Come usare Repatha

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata dipende dalle condizioni di base:

- per adulti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per adulti o bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote la dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane il medico può decidere di aumentare la dose a 420 mg ogni due settimane. Se si sottopone anche ad aferesi, una procedura simile alla dialisi in cui vengono rimossi dal sangue il colesterolo ed altri grassi, il medico può decidere di farle iniziare il trattamento alla dose di 420 mg ogni due settimane, facendolo coincidere con l'aferesi.
- per adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.

Repatha è somministrato tramite iniezione sotto la pelle (sottocutanea).

Se il medico le prescrive una dose da 420 mg, deve utilizzare tre siringhe preriempite perché ogni siringa preriempita contiene solo 140 mg di medicinale. Dopo aver raggiunto la temperatura ambiente, tutte le iniezioni devono essere fatte entro 30 minuti.

Se il medico decide che le iniezioni di Repatha possono essere eseguite da lei o dalla persona che si occupa di lei, dovete essere addestrati su come preparare e iniettare il medicinale correttamente. Non cerchi di eseguire l'iniezione di Repatha prima di avere ricevuto le istruzioni su come farla dal medico o dall'infermiere.

Per le istruzioni relative al metodo di conservazione, preparazione ed esecuzione delle iniezioni di Repatha a casa, vedere le "Istruzioni per l'uso" al termine di questo foglio illustrativo.

Prima di iniziare il trattamento con Repatha, dovrà seguire una dieta per abbassare il colesterolo. Dovrà continuare a seguire questa dieta durante il trattamento con Repatha.

Se Repatha le è stato prescritto insieme a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, segua le istruzioni del medico relative all'uso combinato di questi medicinali. In questo caso, legga anche le istruzioni relative alla posologia contenute nel foglio illustrativo di quel particolare medicinale.

Se usa più Repatha di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Repatha

Dopo una dose dimenticata, prenda Repatha non appena possibile. Si rivolga quindi al medico, che le indicherà quando programmare la dose successiva e segua esattamente le nuove istruzioni ricevute.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Influenza (temperatura elevata, mal di gola, naso che cola, tosse e brividi)
- Raffreddore comune, caratterizzato da naso che cola e mal di gola, o infezione sinusale (nasofaringite o infezioni delle vie respiratorie superiori)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Mal di schiena
- Dolore articolare (artralgia)
- Dolore muscolare
- Reazioni in sede di iniezione come lividi, arrossamento, sanguinamento, dolore o gonfiore
- Reazioni allergiche che includono l'eruzione cutanea
- Mal di testa

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria, caratterizzata dalla comparsa sulla pelle di protuberanze rosse e pruriginose
- Sintomi simil-influenzali

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Gonfiore di viso, bocca, lingua o gola (angioedema)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repatha

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'iniezione, la siringa preriempita può essere lasciata fuori dal frigorifero in modo che raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Questo renderà l'iniezione meno fastidiosa. Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) nella scatola originale e deve essere utilizzato nell'arco di 1 mese.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni della colorazione o la presenza di grossi grumi, frammenti o particelle colorate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repatha

- Il principio attivo è evolocumab. Ogni siringa preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Repatha e contenuto della confezione

Repatha è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

Ogni confezione contiene una siringa preriempita monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore

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

Produttore

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

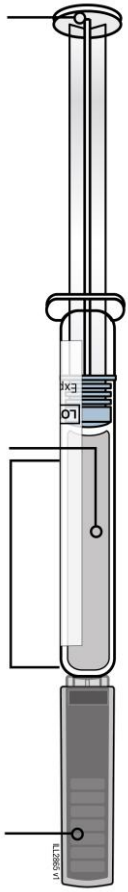
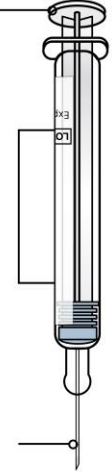
Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Guida alle parti	
Prima dell'uso	Dopo l'uso
Stantuffo  Medicinale Cilindro della siringa Cappuccio grigio dell'ago inserito	Stantuffo usato  Cilindro della siringa usato Ago usato  Cappuccio grigio dell'ago rimosso
	L'ago è all'interno.

Importante

Prima di usare una siringa preriempita monouso di Repatha, legga queste importanti informazioni:

- **Non** somministrare l'iniezione prima di aver letto attentamente e compreso appieno le presenti istruzioni per l'uso.
Non congelare la siringa preriempita di Repatha o utilizzarne una che è stata congelata.
- **Non** usare la siringa preriempita di Repatha se la confezione è aperta o danneggiata.
- **Non** usare una siringa preriempita di Repatha che è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della siringa potrebbero essersi rotte anche se la rottura non è visibile. Usare una nuova siringa preriempita di Repatha.
- **Non** togliere il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preriempita di Repatha se non si è pronti a eseguire l'iniezione.

Passaggio 1: Preparazione

A	Rimuova la confezione della siringa preriempita di Repatha dal frigorifero e attenda 30 minuti.
----------	--

Prima di procedere all'iniezione, attendere almeno 30 minuti per consentire alla siringa preriempita di raggiungere naturalmente la temperatura ambiente.

Controllare che sull'etichetta della scatola compaia il nome Repatha.

- **Non** cercare di riscaldare la siringa preriempita di Repatha utilizzando fonti di calore come l'acqua calda o il forno a microonde.
- **Non** lasciare la siringa preriempita di Repatha alla luce solare diretta.
- **Non** scuotere la siringa preriempita di Repatha.

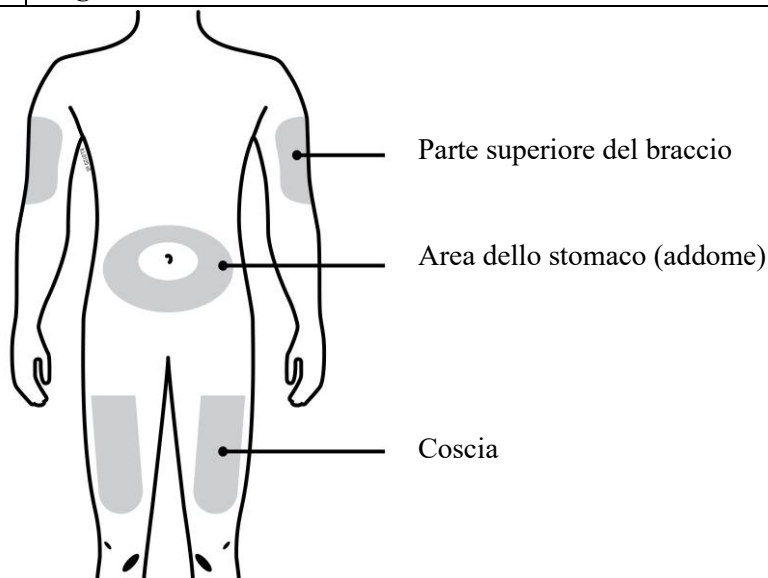
B	Preparare tutto il necessario per eseguire l'iniezione.
----------	--

Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.

Su una superficie piana, pulita e ben illuminata, predisporre:

- Una siringa preriempita di Repatha nel proprio involucro.
- Batuffoli imbevuti di alcool.
- Un batuffolo di cotone o una garza.
- Un cerotto.
- Un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.
- **Non** usare la siringa preriempita di Repatha dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

C Scegliere il sito di iniezione.



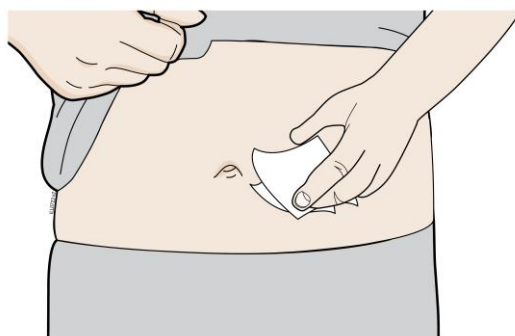
Può utilizzare:

- La coscia.
- L'area dello stomaco (addome), ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico.
- La parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun altro a farle l'iniezione).
- **Non** scegliere aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.



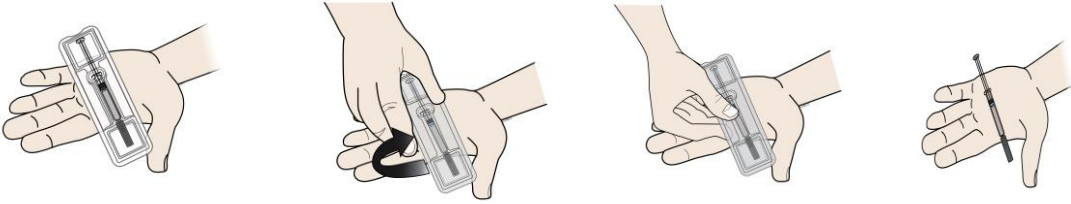
Per ogni iniezione scegliere un sito diverso. Se fosse necessario utilizzare lo stesso sito di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.

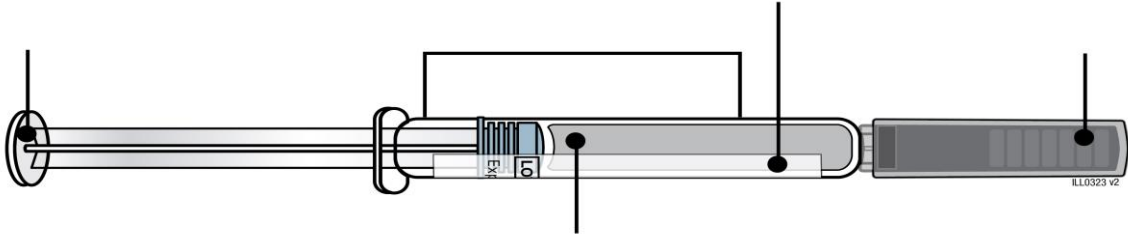
D Pulire il sito di iniezione.

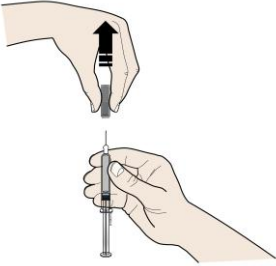


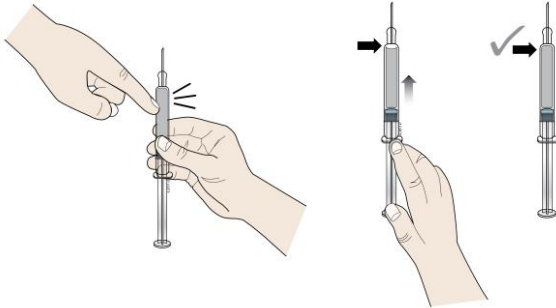
Prima di praticare l'iniezione, pulire il sito con un batuffolo imbevuto di alcool e lasciare asciugare.

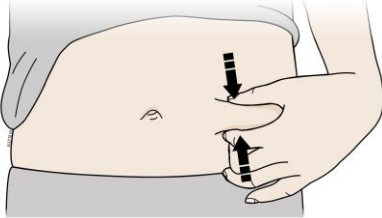
- **Non** toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione.

E	Estrarre la siringa preriempita dall'involucro.
Capovolgere l'involucro  Esercitare una lieve pressione	
Per estrarre la siringa: • Staccare la carta dall'involucro. • Posizionare l'involucro sulla mano. • Capovolgere l'involucro ed esercitare una lieve pressione al centro per rilasciare la siringa sul palmo della mano. • Se non si riesce a estrarre la siringa preriempita, esercitare una lieve pressione sulla parte posteriore dell'involucro. • Non afferrare o tirare la siringa preriempita dallo stantuffo o dal cappuccio grigio dell'ago. Si potrebbe danneggiare la siringa. • Non togliere il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preriempita se non si è pronti a eseguire l'iniezione. ! Tenere sempre la siringa preriempita dalla parte del cilindro.	

F	Ispezionare il medicinale e la siringa.
Stantuffo Cilindro della siringa Etichetta della siringa con data di scadenza Cappuccio grigio dell'ago inserito 	
Tenere sempre la siringa preriempita dalla parte del cilindro. Controllare che: • Sull'etichetta della siringa preriempita appaia il nome Repatha. • Il medicinale contenuto nella siringa preriempita sia limpido, da incolore a leggermente giallo. • Non usare la siringa preriempita se una qualsiasi parte della siringa preriempita sembra incrinata o rotta. • Non usare la siringa preriempita se il cappuccio grigio dell'ago non è presente o non è fissato in modo sicuro. • Non usare la siringa preriempita se il colore del medicinale è alterato o sono presenti grossi grumi, frammenti o particelle colorate. • Non usare la siringa preriempita se la data di scadenza indicata sulla siringa preriempita è stata superata.	

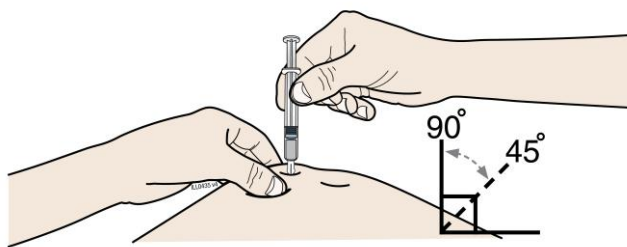
Passaggio 2: Preparazione per l'iniezione	
A	Tolga con attenzione il cappuccio grigio dell'ago tirandolo verso l'alto e lontano da sé. Non lasciare la siringa preriempita senza il cappuccio grigio per più di 5 minuti. Questo può seccare il medicinale.
1.	 È normale notare la presenza di una goccia di medicinale sull'estremità dell'ago.
2.	 Gettare immediatamente il cappuccio nel contenitore per lo smaltimento di materiali taglienti.
• Non ruotare o piegare il cappuccio grigio dell'ago. L'ago si potrebbe danneggiare. • Non rimettere il cappuccio grigio dell'ago sulla siringa preriempita.	

B	Eliminare bolle/vuoti d'aria.
Nella siringa preriempita di Repatha è possibile notare la presenza di bolle/vuoti d'aria. Se si nota la presenza di bolle/vuoti d'aria: • Tenere la siringa preriempita con l'ago rivolto verso l'alto. • Picchiettare delicatamente il cilindro della siringa con le dita fino a che la bolla/il vuoto d'aria non raggiunga l'estremità superiore della siringa. • Premere delicatamente e lentamente lo stantuffo per far fuoriuscire l'aria dalla siringa preriempita. Prestare molta attenzione a non far fuoriuscire il medicinale.	
	
• Non picchiettare l'ago della siringa.	

C	PIZZICHI il sito di iniezione per creare una superficie stabile.
 Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una piega larga circa 5 centimetri.  È importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.	

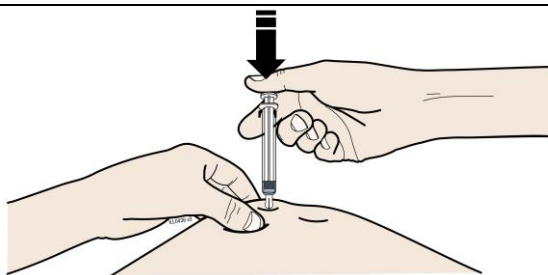
Passaggio 3: Iniezione

A Tenga la pelle pizzicata. Inserisca l'ago nella pelle con un angolo di 45-90°.

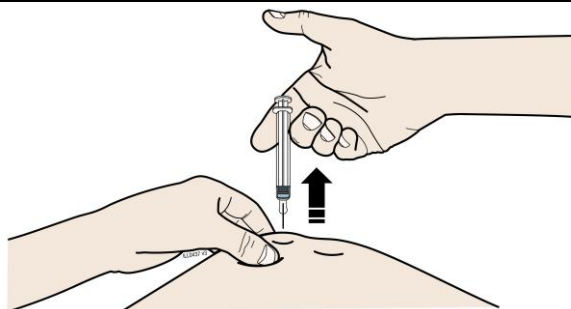


- Durante l'inserimento dell'ago, **non** tenere il dito sullo stantuffo.

B **PREMERE** lo stantuffo esercitando una pressione lenta e costante fino a che la siringa non è vuota.



C Una volta terminato, **RILASCIARE** il pollice ed estrarre delicatamente la siringa dalla pelle.



- **Non** rimetta il cappuccio grigio dell'ago sulla siringa usata.

Passaggio 4: Fase finale	
A	Getti immediatamente la siringa usata nel contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti. Chieda all'operatore sanitario il metodo adeguato per il corretto smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali. • Non riutilizzare una siringa usata. • Non utilizzare eventuali residui di medicinale in una siringa usata. • Non riciclare la siringa o il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti o gettarli nei rifiuti domestici. ! Tenere la siringa usata e il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
B	Esaminare il sito di iniezione. Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto. • Non strofinare il sito di iniezione.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita evolocumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le avvertenze e le istruzioni riportate in questo documento sono destinate alla persona che assume il medicinale. I genitori o persone che prestano assistenza responsabili della somministrazione del medicinale ad altri, ad esempio a un bambino, devono attenersi alle informazioni di conseguenza.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Repatha e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha
3. Come usare Repatha
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repatha
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Repatha e a cosa serve

Cos'è Repatha e come agisce

Repatha è un medicinale che abbassa i livelli di colesterolo "cattivo", un tipo di grasso presente nel sangue.

Repatha contiene evolocumab come principio attivo, un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata progettata per legarsi ad una sostanza bersaglio nel corpo umano). Evolocumab è progettato per legarsi ad una sostanza chiamata PCSK9 che influenza la capacità del fegato di rimuovere il colesterolo. Il medicinale, legandosi e rimuovendo il PCSK9, aumenta la quantità di colesterolo che entra nel fegato, abbassando così i livelli di colesterolo nel sangue.

A cosa serve Repatha

Repatha è utilizzato in aggiunta a una dieta per abbassare il colesterolo:

- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria [familiare eterozigote e non familiare] o dislipidemia mista). È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.
- nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare eterozigote o HeFH). È somministrato da solo o insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.

- negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare omozigote o HoFH). È somministrato insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.
- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue che presentano già una malattia cardiovascolare aterosclerotica oppure sono ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.

Repatha è usato nei pazienti che non riescono a tenere sotto controllo i propri livelli di colesterolo solo attraverso una dieta finalizzata ad abbassarli. Durante il trattamento con questo medicinale dovrà continuare a seguire la sua dieta per abbassare il colesterolo. Nei pazienti ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, Repatha può aiutare a prevenire un attacco di cuore, l'ictus ed alcune procedure cardiache per il ripristino del flusso sanguigno al cuore dovuti all'accumulo di depositi di grasso nelle arterie (anche conosciuto come malattia cardiovascolare aterosclerotica).

2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha

Non usi Repatha se è allergico a evolocumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Repatha se ha una malattia al fegato.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista dovrà registrare il nome e il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato nella sua cartella paziente. Lei potrà anche prendere nota di questi dettagli, qualora le venissero chieste queste informazioni in futuro.

Bambini e adolescenti

L'uso di Repatha è stato studiato in bambini di età pari o superiore a 10 anni in trattamento per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote o omozigote.

L'uso di Repatha non è stato studiato in bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Repatha

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Repatha non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Non è noto se Repatha sia pericoloso per il nascituro.

Non è noto se Repatha passi nel latte materno.

È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare al seno. Il medico l'aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Repatha, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Repatha per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Repatha non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Repatha contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Repatha contiene prolina

Questo medicinale contiene 25 mg di prolina in ogni 1,0 mL di evolocumab a concentrazione di 140 mg/mL. La prolina può essere pericolosa per i pazienti con iperprolinemia, una rara malattia genetica caratterizzata da un accumulo di prolina nell'organismo. Se lei (o il suo bambino) soffre di iperprolinemia, non usi questo medicinale a meno che non le sia stato raccomandato dal medico.

3. Come usare Repatha

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata dipende dalle condizioni di base:

- per adulti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per adulti o bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote la dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane il medico può decidere di aumentare la dose a 420 mg ogni due settimane. Se si sottopone anche ad aferesi, una procedura simile alla dialisi in cui vengono rimossi dal sangue il colesterolo ed altri grassi, il medico può decidere di farle iniziare il trattamento alla dose di 420 mg ogni due settimane, facendolo coincidere con l'aferesi.
- per adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.

Repatha è somministrato tramite iniezione sotto la pelle (sottocutanea).

Se il medico le prescrive una dose da 420 mg, deve utilizzare tre penne preriempite perché ogni penna preriempita contiene solo 140 mg di medicinale. Dopo aver raggiunto la temperatura ambiente, tutte le iniezioni devono essere fatte entro 30 minuti.

Se il medico decide che le iniezioni di Repatha possono essere eseguite da lei o dalla persona che si occupa di lei, dovrete essere addestrati su come preparare e iniettare il medicinale correttamente. Non cerchi di eseguire l'iniezione di Repatha prima di avere ricevuto le istruzioni su come farla dal medico o dall'infermiere.

Per le istruzioni relative al metodo di conservazione, preparazione ed esecuzione delle iniezioni di Repatha a casa, vedere le “Istruzioni per l'uso” al termine di questo foglio illustrativo. Se si usa la penna preriempita, **prima di praticare l'iniezione, posizionare l'estremità corretta (gialla) della penna sulla pelle.**

Prima di iniziare il trattamento con Repatha, dovrà seguire una dieta per abbassare il colesterolo. Dovrà continuare a seguire questa dieta durante il trattamento con Repatha.

Se Repatha le è stato prescritto insieme a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, segua le istruzioni del medico relative all'uso combinato di questi medicinali. In questo caso, legga anche le istruzioni relative alla posologia contenute nel foglio illustrativo di quel particolare medicinale.

Se usa più Repatha di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Repatha

Dopo una dose dimenticata, prenda Repatha non appena possibile. Si rivolga quindi al medico, che le indicherà quando programmare la dose successiva e segua esattamente le nuove istruzioni ricevute.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Influenza (temperatura elevata, mal di gola, naso che cola, tosse e brividi)
- Raffreddore comune, caratterizzato da naso che cola e mal di gola, o infezione sinusale (nasofaringite o infezioni delle vie respiratorie superiori)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Mal di schiena
- Dolore articolare (artralgia)
- Dolore muscolare
- Reazioni in sede di iniezione come lividi, arrossamento, sanguinamento, dolore o gonfiore
- Reazioni allergiche che includono l'eruzione cutanea
- Mal di testa

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria, caratterizzata dalla comparsa sulla pelle di protuberanze rosse e pruriginose
- Sintomi simil-influenzali

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Gonfiore di viso, bocca, lingua o gola (angioedema)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repatha

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'iniezione, la penna preriempita può essere lasciata fuori dal frigorifero in modo che raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Questo renderà l'iniezione meno fastidiosa. Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) nella scatola originale e deve essere utilizzato nell'arco di 1 mese.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni della colorazione o la presenza di grossi grumi, frammenti o particelle colorate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repatha

- Il principio attivo è evolocumab. Ogni penna preriempita SureClick contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Repatha e contenuto della confezione

Repatha è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

Ogni confezione contiene una, due, tre o sei penne preriempite SureClick monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore

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

Produttore

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

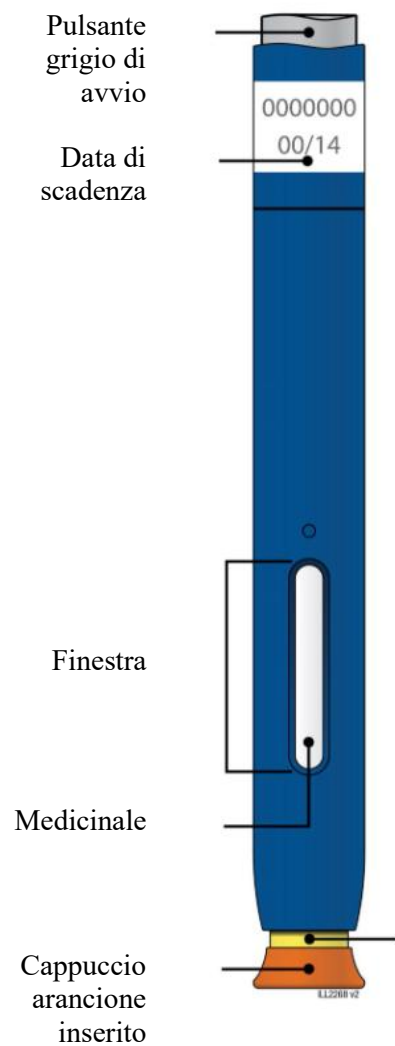
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

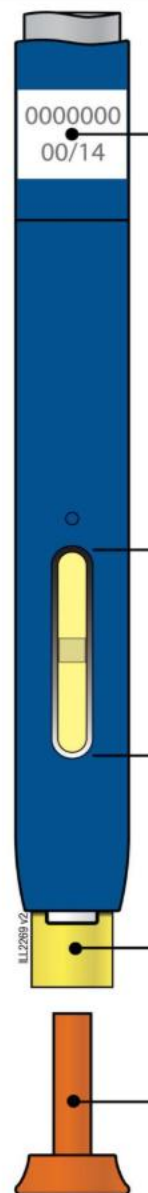
Guida alle parti

Prima dell'uso



Dispositivo di sicurezza giallo (ago all'interno)

Dopo l'uso



Data di scadenza

Finestra gialla (iniezione completata)

Dispositivo di sicurezza giallo (ago all'interno)

Cappuccio arancione rimosso

Importante: L'ago è all'interno del dispositivo di sicurezza giallo.

Importante

Prima di usare la penna preriempita di Repatha, leggere le seguenti importanti informazioni:

- **Non** somministrare l'iniezione prima di aver letto attentamente e compreso appieno le presenti istruzioni per l'uso.
- **Non** congelare la penna preriempita di Repatha o utilizzarne una che è stata congelata.
- **Non** togliere il cappuccio arancione dalla penna preriempita di Repatha se non si è pronti a eseguire l'iniezione.
- **Non** usare una penna preriempita di Repatha che è caduta su una superficie rigida. Alcune parti della penna potrebbero essersi rotte anche se la rottura non è visibile.

Passaggio 1: Preparazione

A Estrarre una penna preriempita di Repatha dalla confezione.

1. Estrarre la penna preriempita dalla confezione in posizione verticale e con cautela.
 2. Se la confezione contiene altre penne preriempite ancora inutilizzate, riporla in frigorifero.
 3. Prima di procedere all'iniezione, attendere almeno 30 minuti per consentire alla penna preriempita di raggiungere naturalmente la temperatura ambiente.
- **Non** cercare di riscaldare la penna preriempita utilizzando fonti di calore come l'acqua calda o il forno a microonde.
 - **Non** esporre la penna preriempita alla luce solare diretta.
 - **Non** scuotere la penna preriempita.
 - **Non** togliere il cappuccio arancione dalla penna preriempita.

B Controllare la penna preriempita di Repatha.

Dispositivo di sicurezza giallo
(ago all'interno)



Cappuccio arancione inserito

Finestra

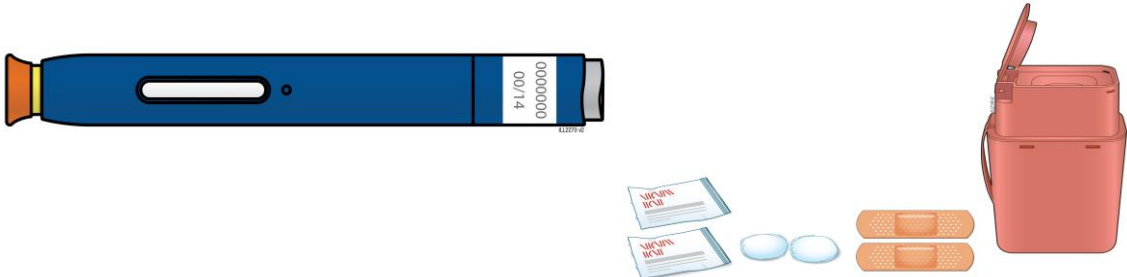
Medicinale

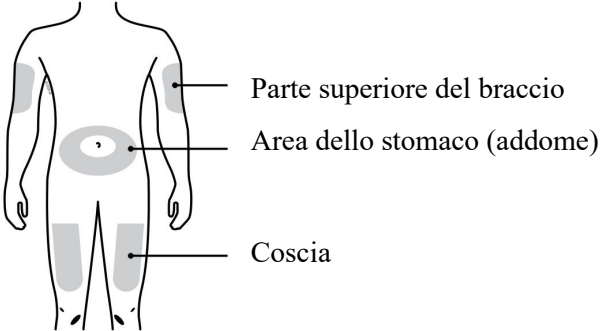
Assicurarsi che il medicinale nell'apposita finestra sia limpido, da incolore a leggermente giallo.

Verificare la data di scadenza.

- **Non** usare la penna preriempita se il medicinale è torbido, di colore alterato o contiene grossi grumi, frammenti o particelle.
- **Non** usare la penna preriempita se una qualsiasi parte sembra incrinata o rotta.
- **Non** usare la penna preriempita se è stata fatta cadere.
- **Non** usare la penna preriempita se il cappuccio arancione non è presente o non è fissato in modo sicuro.
- **Non** usare la penna preriempita se la data di scadenza è stata superata.

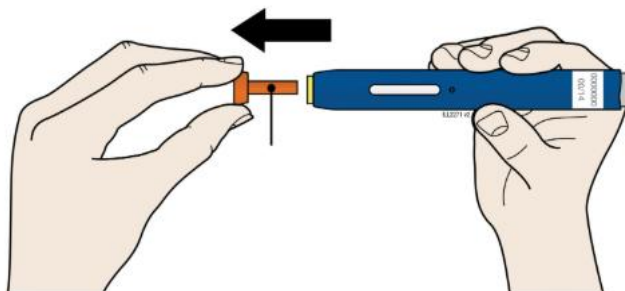
In tutti questi casi usare una nuova penna preriempita.

C	Preparare tutto il necessario per eseguire l'iniezione.
Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone. Su una superficie pulita e ben illuminata, predisporre: • Una penna preriempita nuova. • Batuffoli imbevuti di alcool. • Un batuffolo di cotone o una garza. • Un cerotto. • Contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.	
	

D	Preparare e pulire il sito di iniezione.
	
Utilizzare solo questi siti di iniezione: • La coscia. • L'area dello stomaco (addome), ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico. • Parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun altro a farle l'iniezione). Pulire il sito con un batuffolo imbevuto di alcool e lasciare asciugare. • Non toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione. • Per ogni iniezione scegliere un sito diverso. Se fosse necessario utilizzare lo stesso sito di iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente. • Non eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti cicatrici o smagliature.	

Passaggio 2: Preparazione per l'iniezione

- A** Togliere il cappuccio arancione tirandolo in modo orizzontale solo quando si è pronti a eseguire l'iniezione. **Non** lasciare la penna preriempita senza il cappuccio arancione per più di **5 minuti**. Questo può seccare il medicinale.



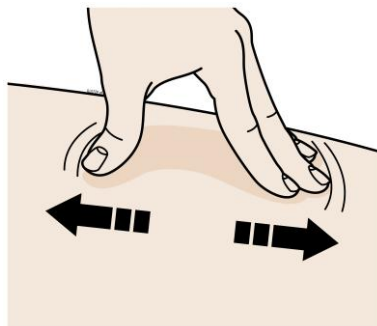
Cappuccio arancione

È normale notare la presenza di una goccia di liquido sull'estremità dell'ago o sul dispositivo di sicurezza giallo.

- **Non** ruotare, piegare o muovere avanti e indietro il cappuccio arancione.
 - **Non** riposizionare il cappuccio arancione sulla penna preriempita.
 - **Non** toccare con le dita il dispositivo di sicurezza giallo.
- Importante:** **Non** togliere il cappuccio arancione dalla penna preriempita se non si è pronti a eseguire l'iniezione.
Se non si riesce a eseguire l'iniezione, contattare l'operatore sanitario.

B	Creare una superficie stabile a livello del sito di iniezione scelto (coscia, stomaco o parti esterne superiori del braccio), utilizzando il metodo della distensione o il metodo della piega.
----------	--

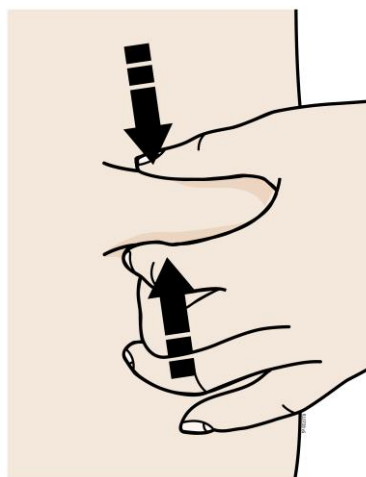
Metodo della distensione



Stendere bene la pelle muovendo il pollice e le altre dita in direzione opposta, in modo da creare un'area larga circa 5 centimetri.

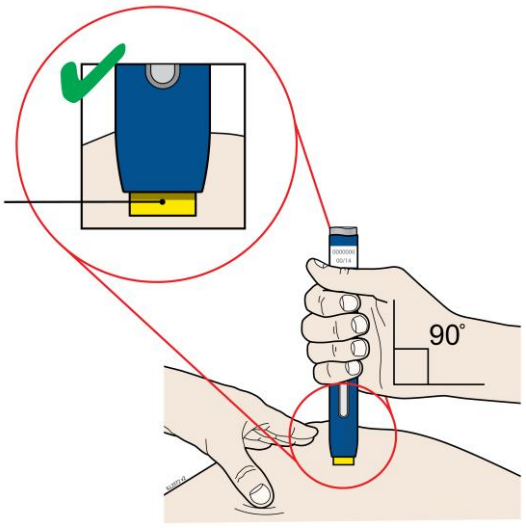
OPPURE

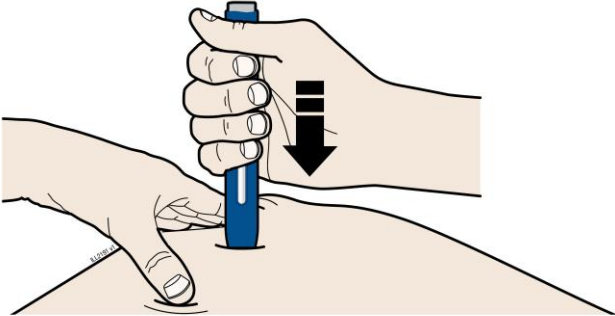
Metodo della piega

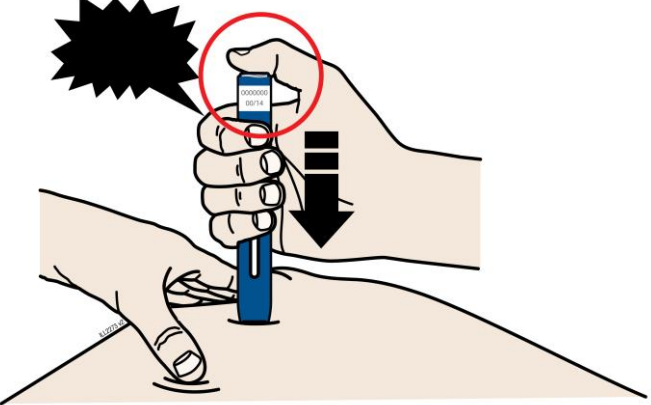


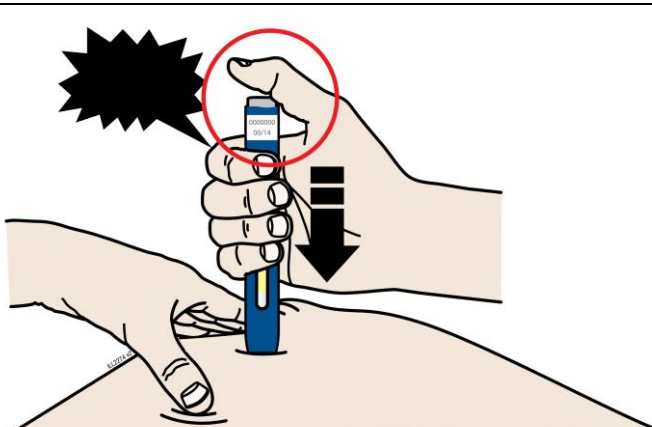
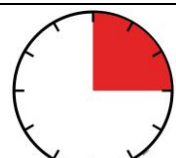
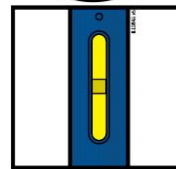
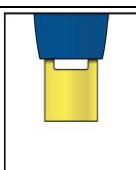
Afferrare saldamente una parte di pelle con il pollice e le altre dita formando una piega larga circa 5 centimetri.

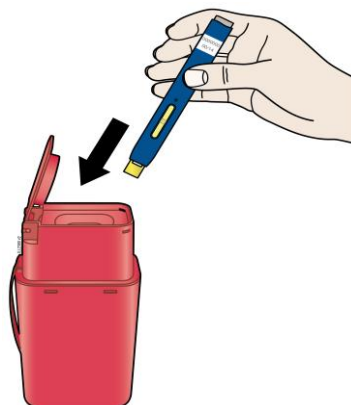
Importante: È importante tenere la pelle distesa o sollevata durante l'iniezione.

Passaggio 3: Iniezione	
A	Continuare a tenere la pelle distesa o stringerla. Dopo aver tolto il cappuccio arancione, posizionare il dispositivo di sicurezza giallo sulla pelle a 90°. L'ago è all'interno del dispositivo di sicurezza giallo. Non toccare ancora il pulsante grigio di avvio.
Dispositivo di sicurezza giallo (ago all'interno) 	

B	Premere con decisione la penna priempita sulla pelle fino a che non smette di muoversi.
	
Importante: Premere verso il basso il più possibile ma non toccare il pulsante grigio fino a che non si è pronti a eseguire l'iniezione.	

C	Non appena si è pronti a eseguire l'iniezione, premere il pulsante grigio. Si udirà un click.
“click” 	

D	Continuare a premere verso il basso sulla pelle. Quindi sollevare il pollice tenendo la penna preriempita sulla pelle. L'iniezione potrebbe richiedere circa 15 secondi.
“click”   15 secondi  Una volta eseguita l'iniezione, la finestra da trasparente diventerà gialla. Si potrebbe sentire un secondo click.	
	NOTA: dopo aver sollevato la penna preriempita dalla pelle, l'ago si coprirà automaticamente.

Passaggio 4: Fase finale	
A	Gettare la penna preriempita e il cappuccio copriago arancione.
 Gettare la penna preriempita e il cappuccio copriago arancione nel contenitore per lo smaltimento di materiali taglienti. Chieda all'operatore sanitario il metodo adeguato per il corretto smaltimento. Potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali. Tenere la penna preriempita e il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. • Non riutilizzare la penna preriempita. • Non riposizionare il cappuccio sulla penna preriempita o toccare con le dita il dispositivo di protezione giallo. • Non riciclare la penna preriempita o il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti o gettarli nei rifiuti domestici.	

B	Esaminare il sito di iniezione.
Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. Non strofinare il sito di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.	

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Repatha 420 mg soluzione iniettabile in cartuccia evolocumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Le avvertenze e le istruzioni riportate in questo documento sono destinate alla persona che assume il medicinale. I genitori o persone che prestano assistenza responsabili della somministrazione del medicinale ad altri, ad esempio a un bambino, devono attenersi alle informazioni di conseguenza.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Repatha e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha
3. Come usare Repatha
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Repatha
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Repatha e a cosa serve

Che cos'è Repatha e come agisce

Repatha è un medicinale che abbassa i livelli di colesterolo "cattivo", un tipo di grasso presente nel sangue.

Repatha contiene evolocumab come principio attivo, un anticorpo monoclonale (un tipo di proteina specializzata progettata per legarsi a una sostanza bersaglio nel corpo umano). Evolocumab è progettato per legarsi a una sostanza chiamata PCSK9 che influenza la capacità del fegato di rimuovere il colesterolo. Il medicinale, legandosi e rimuovendo il PCSK9, aumenta la quantità di colesterolo che entra nel fegato, abbassando così i livelli di colesterolo nel sangue.

A cosa serve Repatha

Repatha è utilizzato in aggiunta a una dieta per abbassare il colesterolo:

- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia primaria [familiare eterozigote e non familiare] o dislipidemia mista). È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.
- nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare eterozigote o HeFH). È somministrato da solo o insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.

- negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni con livelli elevati di colesterolo nel sangue provocati da una condizione ereditaria (ipercolesterolemia familiare omozigote o HoFH). È somministrato insieme ad altri trattamenti per l'abbassamento del colesterolo.
- negli adulti con livelli elevati di colesterolo nel sangue che presentano già una malattia cardiovascolare aterosclerotica oppure sono ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare. È somministrato:
 - insieme a una statina o a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, se la dose massima di una statina non abbassa a sufficienza i livelli di colesterolo.
 - da solo o insieme ad altri medicinali per l'abbassamento del colesterolo quando le statine non agiscono bene o non possono essere utilizzate.

Repatha è usato nei pazienti che non riescono a tenere sotto controllo i propri livelli di colesterolo solo attraverso una dieta finalizzata ad abbassarli. Durante il trattamento con questo medicinale dovrà continuare a seguire la sua dieta per abbassare il colesterolo. Nei pazienti ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, Repatha può aiutare a prevenire un attacco di cuore, l'ictus ed alcune procedure cardiache per il ripristino del flusso sanguigno al cuore dovuti all'accumulo di depositi di grasso nelle arterie (anche conosciuto come malattia cardiovascolare aterosclerotica).

2. Cosa deve sapere prima di usare Repatha

Non usi Repatha se è allergico a evolocumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Repatha se ha una malattia al fegato.

Al fine di migliorare la tracciabilità di questo medicinale, il medico o il farmacista dovrà registrare il nome e il numero di lotto del prodotto che le è stato somministrato nella sua cartella paziente. Lei potrà anche prendere nota di questi dettagli, qualora le venissero chieste queste informazioni in futuro.

Bambini e adolescenti

L'uso di Repatha è stato studiato in bambini di età pari o superiore a 10 anni in trattamento per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote o omozigote.

L'uso di Repatha non è stato studiato in bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Repatha

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Repatha non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Non è noto se Repatha sia pericoloso per il nascituro.

Non è noto se Repatha passi nel latte materno.

È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare al seno. Il medico l'aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Repatha, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Repatha per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Repatha non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Repatha contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Repatha contiene prolina

Questo medicinale contiene 25 mg di prolina in ogni 1,0 mL di evolocumab a concentrazione di 140 mg/mL. La prolina può essere pericolosa per i pazienti con iperprolinemia, una rara malattia genetica caratterizzata da un accumulo di prolina nell'organismo. Se lei (o il suo bambino) soffre di iperprolinemia, non usi questo medicinale a meno che non le sia stato raccomandato dal medico.

3. Come usare Repatha

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata dipende dalle condizioni di base:

- per adulti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.
- per adulti o bambini di età pari o superiore a 10 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote la dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane il medico può decidere di aumentare la dose a 420 mg ogni due settimane. Se si sottopone anche ad aferesi, una procedura simile alla dialisi in cui vengono rimossi dal sangue il colesterolo ed altri grassi, il medico può decidere di farle iniziare il trattamento alla dose di 420 mg ogni due settimane, facendolo coincidere con l'aferesi.
- per adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata o ad alto rischio di sviluppare un evento cardiovascolare, la dose è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese.

Repatha è somministrato tramite iniezione sotto la pelle (sottocutanea).

Se il medico decide che le iniezioni di Repatha possono essere eseguite da lei o dalla persona che si occupa di lei utilizzando il mini-dosatore automatico, dovrete essere addestrati su come preparare e iniettare il medicinale correttamente. Non cerchi di utilizzare il mini-dosatore automatico prima di avere ricevuto le istruzioni su come usarlo dal medico o dall'infermiere. In caso di utilizzo del mini-dosatore automatico da parte di bambini di età compresa tra 10 e 13 anni, si raccomanda la supervisione di un adulto.

Per le istruzioni relative al metodo di conservazione, preparazione e all'uso del mini-dosatore automatico di Repatha a casa, vedere le “Istruzioni per l'uso” al termine di questo foglio illustrativo.

Prima di iniziare il trattamento con Repatha, dovrà seguire una dieta per abbassare il colesterolo. Dovrà continuare a seguire questa dieta durante il trattamento con Repatha.

Se Repatha le è stato prescritto insieme a un altro medicinale per l'abbassamento del colesterolo, segua le istruzioni del medico relative all'uso combinato di questi medicinali. In questo caso, legga anche le istruzioni relative alla posologia contenute nel foglio illustrativo di quel particolare medicinale.

Se usa più Repatha di quanto deve

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

Se dimentica di prendere Repatha

Dopo una dose dimenticata, prenda Repatha non appena possibile. Si rivolga quindi al medico, che le indicherà quando programmare la dose successiva e segua esattamente le nuove istruzioni ricevute.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Influenza (temperatura elevata, mal di gola, naso che cola, tosse e brividi)
- Raffreddore comune, caratterizzato da naso che cola e mal di gola, o infezione sinusale (nasofaringite o infezioni delle vie respiratorie superiori)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Mal di schiena
- Dolore articolare (artralgia)
- Dolore muscolare
- Reazioni in sede di iniezione come lividi, arrossamento, sanguinamento, dolore o gonfiore
- Reazioni allergiche che includono l'eruzione cutanea
- Mal di testa

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria, caratterizzata dalla comparsa sulla pelle di protuberanze rosse e pruriginose
- Sintomi simil-influenzali

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Gonfiore di viso, bocca, lingua o gola (angioedema)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Repatha

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Il medicinale (cartuccia e mini-dosatore automatico) può essere lasciato fuori dal frigorifero in modo che raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima dell'iniezione. Questo renderà l'iniezione meno fastidiosa. Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) nella scatola originale e deve essere utilizzato nell'arco di 1 mese.

Non usi questo medicinale se nota alterazioni della colorazione o la presenza di grossi grumi, frammenti o particelle colorate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Repatha

- Il principio attivo è evolocumab. Ogni cartuccia contiene 420 mg di evolocumab in 3,5 mL di soluzione (120 mg/mL).
- Gli altri componenti sono prolina, acido acetico glaciale, polisorbato 80, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Repatha e contenuto della confezione

Repatha è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

Ogni confezione contiene una cartuccia monouso e un mini-dosatore automatico monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore

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

Produttore

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

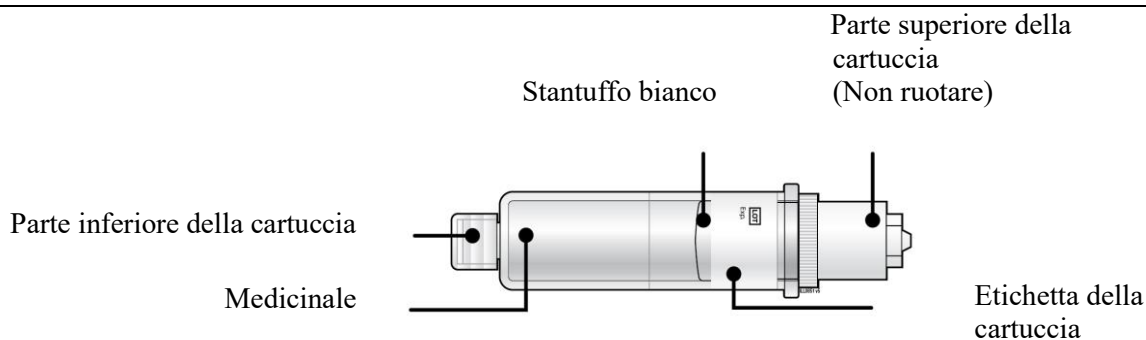
Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso:
 Cartuccia e mini-dosatore automatico monouso di Repatha

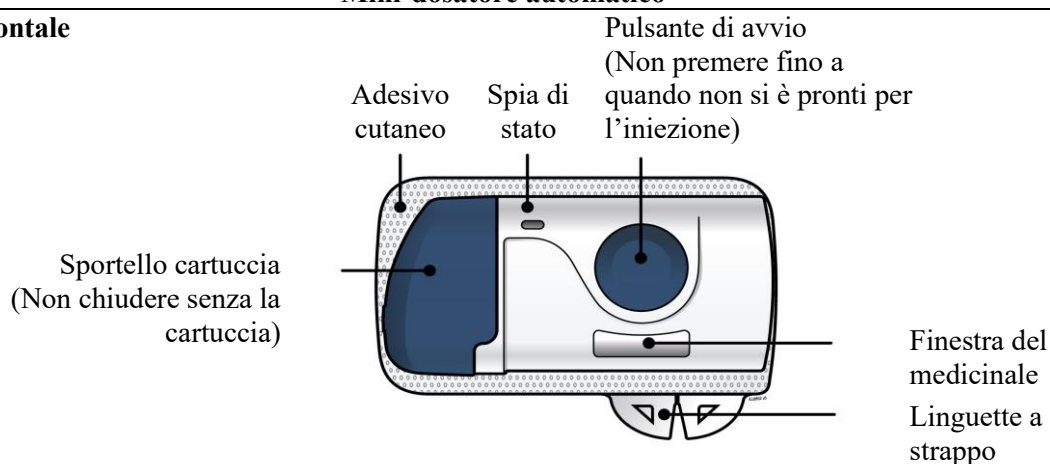
Guida alle parti

Cartuccia

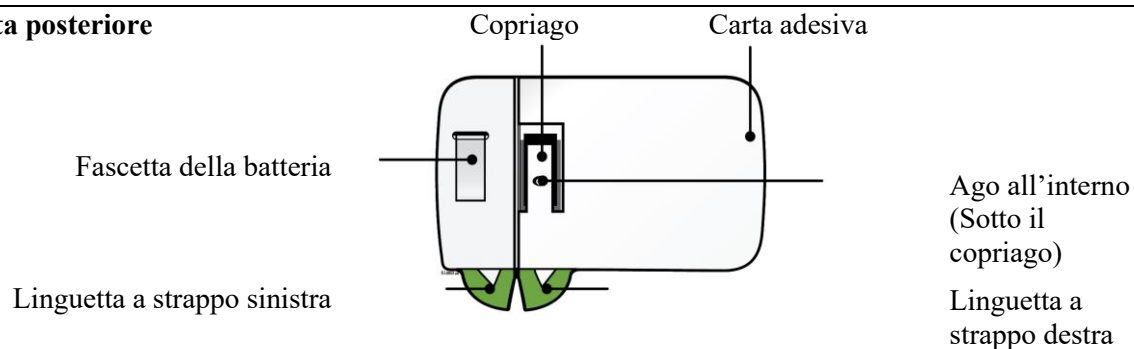


Mini-dosatore automatico

Vista frontale



Vista posteriore



Importante: l'ago è all'interno.

Importante

Prima di usare il mini-dosatore automatico e la cartuccia di Repatha, legga queste importanti informazioni:

Conservazione del mini-dosatore automatico e della cartuccia

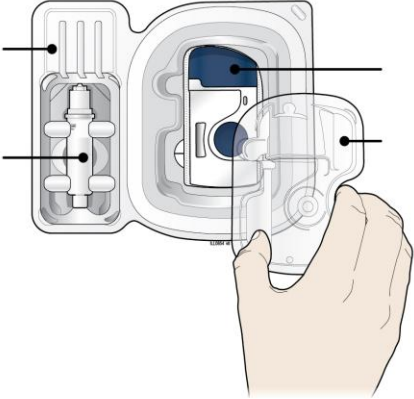
- Tenere il mini-dosatore automatico e la cartuccia fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- **Non** conservare il mini-dosatore automatico e la cartuccia in luoghi estremamente caldi o freddi. Ad esempio, non conservarli nel vano portaoggetti o nel bagagliaio dell'automobile. **Non** congelare.

Utilizzo del mini-dosatore automatico e della cartuccia

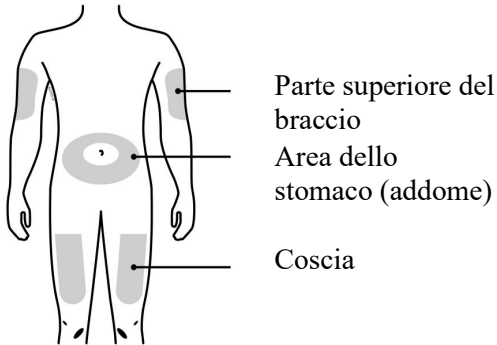
- **Non** agitare il mini-dosatore automatico o la cartuccia.
- **Non** rimuovere il mini-dosatore automatico e la cartuccia dalla confezione o dal vassoio trasparente se non si è pronti a eseguire l'iniezione.
- **Non** toccare il pulsante di avvio fino a quando il mini-dosatore automatico caricato e la cartuccia non sono posizionati sulla cute e non si è pronti a eseguire l'iniezione.
- In caso di utilizzo del mini-dosatore automatico e della cartuccia da parte di bambini fino a 13 anni di età, si raccomanda la supervisione di un adulto.
- È possibile premere il pulsante di avvio una sola volta. In caso di errore, il mini-dosatore automatico non può essere utilizzato.
- **Non** utilizzare il mini-dosatore automatico e la cartuccia se sono caduti su una superficie rigida. Alcune parti del mini-dosatore automatico e della cartuccia potrebbero essersi rotte anche se non sono visibili segni di rottura. Utilizzare un nuovo mini-dosatore automatico e una nuova cartuccia.
- **Non** riutilizzare il mini-dosatore automatico e la cartuccia. Il mini-dosatore automatico e la cartuccia sono monouso.
- **Non** bagnare il mini-dosatore automatico e la cartuccia con acqua o qualsiasi altro liquido. Contengono componenti elettronici che non devono essere bagnati.
- Il mini-dosatore automatico monouso per l'iniezione sottocutanea deve essere utilizzato esclusivamente con la cartuccia.

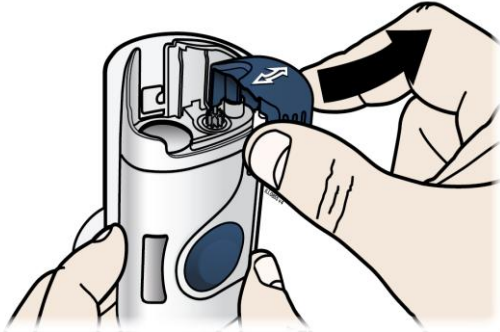
Se dovesse verificarsi uno qualsiasi dei casi sopra descritti, utilizzare un nuovo mini-dosatore automatico e una nuova cartuccia. Un operatore sanitario che conosce Repatha sarà in grado di rispondere alle sue domande.

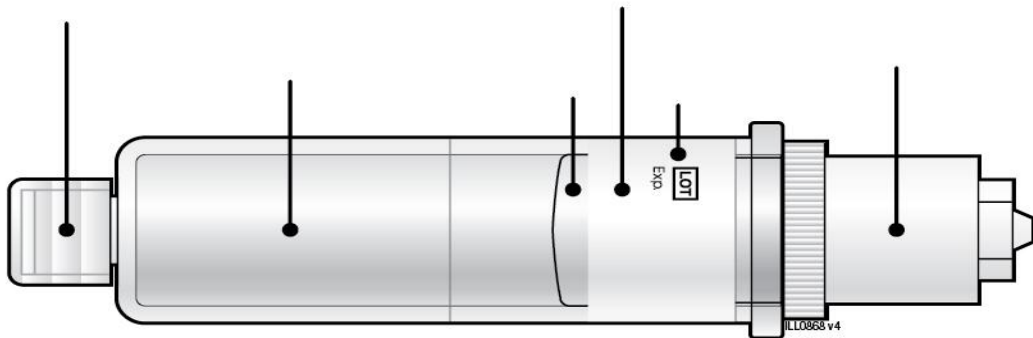
Passaggio 1: Preparazione	
A	Rimuovere la confezione con il mini-dosatore automatico e la cartuccia dal frigorifero. Attendere 45 minuti.
Importante: attendere almeno 45 minuti per consentire al mini-dosatore automatico e alla cartuccia di raggiungere naturalmente la temperatura ambiente all'interno della confezione, prima dell'iniezione. • Non cercare di scaldare la cartuccia utilizzando fonti di calore, come acqua calda o forno a microonde. • Non agitare il mini-dosatore automatico e la cartuccia. • Non utilizzare se una qualsiasi parte della cartuccia mostra crepe o segni di rottura. • Non utilizzare se la data di scadenza indicata sull'etichetta della confezione è stata superata. Se dovesse verificarsi uno qualsiasi dei casi sopra descritti, utilizzare un nuovo mini-dosatore automatico e una nuova cartuccia.	

B	Aprire la confezione e rimuovere l'adesivo bianco di carta. Rimuovere la copertura del mini-dosatore automatico dal vassoio trasparente.
Vassoio trasparente Cartuccia  Mini-dosatore automatico Copertura in plastica	
Lasciare il mini-dosatore automatico e la cartuccia nel vassoio trasparente fino a quando non si è pronti a eseguire l'iniezione. • Non toccare il pulsante di avvio fino a quando il mini-dosatore automatico non è posizionato sulla cute e non si è pronti a eseguire l'iniezione. • Non utilizzare se l'adesivo bianco di carta non è presente o è danneggiato.	

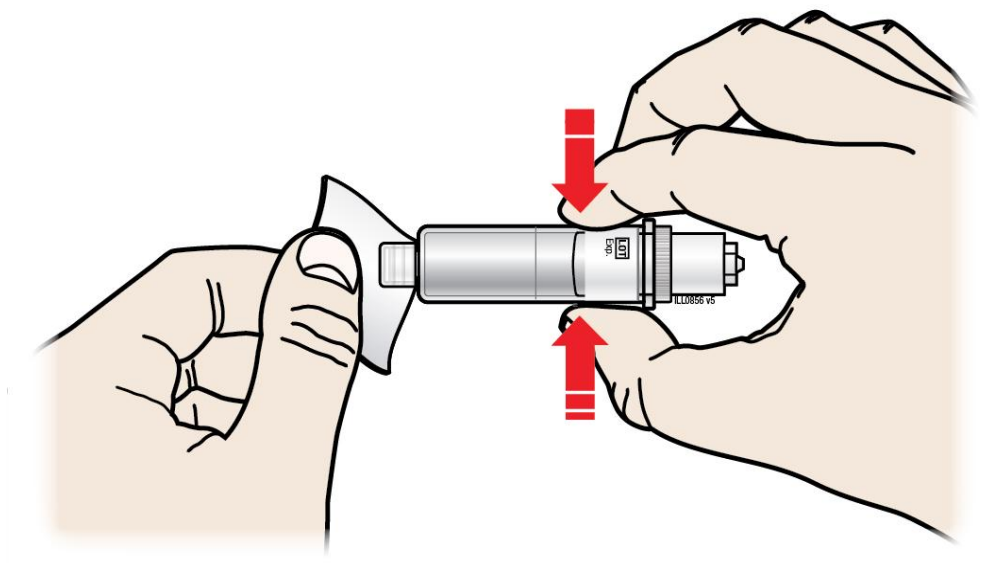
C	Raccogliere i materiali necessari per l'iniezione e, quindi, lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone.
Su una superficie pulita e ben illuminata, predisporre: • Il vassoio trasparente con il mini-dosatore automatico e la cartuccia • Batuffoli imbevuti di alcool • Un batuffolo di cotone o una garza • Un cerotto • Contenitore per lo smaltimento di materiali taglienti	
	

D	Scegliere dove posizionare il mini-dosatore. Usi la parte esterna del braccio solo se l'iniezione viene praticata da un'altra persona.
Può utilizzare: • La coscia • L'area dello stomaco (addome), ad eccezione dell'area di 5 centimetri attorno all'ombelico • La parte esterna superiore del braccio (solo se l'iniezione viene praticata da un'altra persona)	
	
Pulire il sito con un batuffolo imbevuto di alcool e lasciare asciugare. • Non toccare più l'area disinfettata prima di eseguire l'iniezione. • Non eseguire l'iniezione in aree in cui la cute è sensibile o sono presenti lividi, rossori o indurimenti. Evitare di praticare l'iniezione in aree in cui sono presenti rughe, pieghe cutanee, cicatrici, smagliature, nei e peluria. Se fosse necessario utilizzare lo stesso sito d'iniezione, assicurarsi di non praticare l'iniezione nello stesso punto della volta precedente.	
Importante: Per applicare saldamente il mini-dosatore automatico, è importante utilizzare una superficie cutanea tonica e liscia.	

Passaggio 2: Preparazione per l'iniezione	
E	Aprire il mini-dosatore automatico spostando lo sportello della cartuccia verso destra. Lasciare quindi lo sportello aperto.
Non premere il pulsante di avvio fino a quando non si è pronti a eseguire l'iniezione. 	

F	Controllare la cartuccia.			
Parte inferiore della cartuccia		Medicinale	Stantuffo bianco	Etichetta della cartuccia Parte superiore della cartuccia (non ruotare) Data di scadenza
				
Assicurarsi che il medicinale nella cartuccia sia limpido, da incolore a leggermente giallo. • Non usare se il medicinale è torbido e di colore alterato o contiene frammenti o particelle. • Non utilizzare se una qualsiasi parte della cartuccia mostra crepe o segni di rottura. • Non utilizzare se le parti della cartuccia non sono presenti o non sono fissate saldamente. • Non utilizzare se la data di scadenza indicata sulla cartuccia è stata superata. Se dovesse verificarsi uno qualsiasi dei casi sopra descritti, utilizzare un nuovo mini-dosatore automatico e una nuova cartuccia.				

G Pulire la parte inferiore della cartuccia.

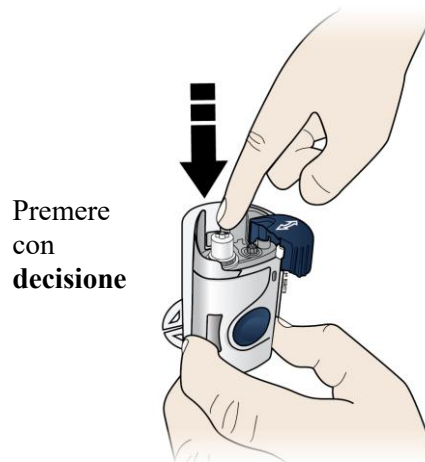
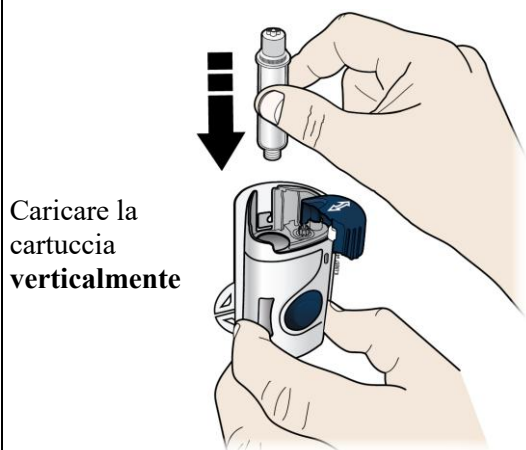


Tenere la cartuccia qui

Con una mano, tenere il cilindro della cartuccia e pulire la parte inferiore della cartuccia con un batuffolo imbevuto di alcool.

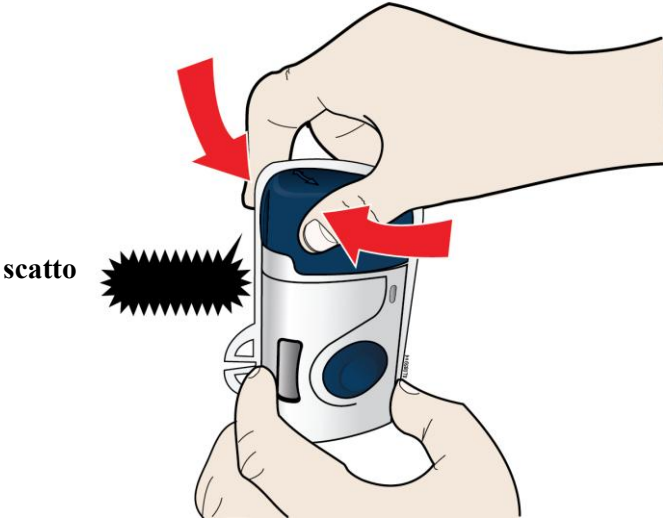
- **Non** toccare la parte inferiore della cartuccia dopo averla pulita con il batuffolo imbevuto di alcool.
- **Non** rimuovere o ruotare la parte superiore o inferiore della cartuccia.

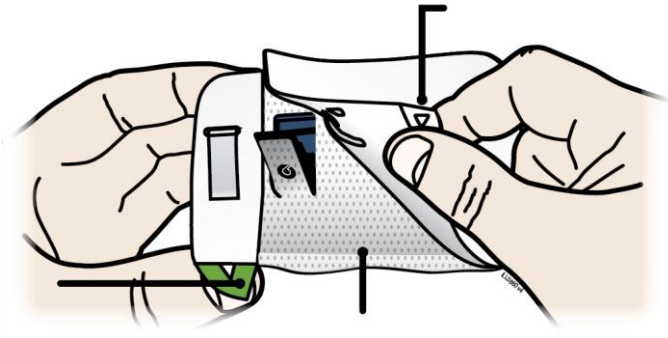
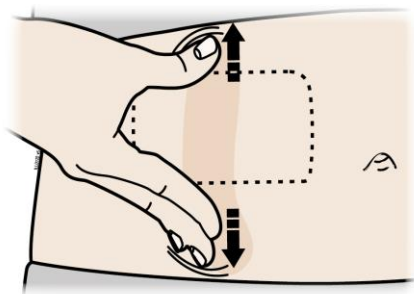
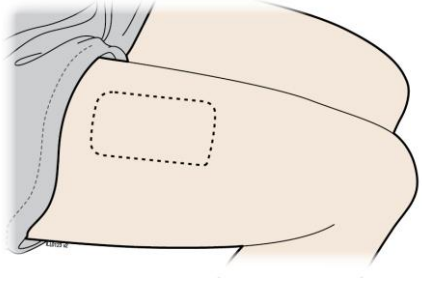
H Caricare la cartuccia pulita nel mini-dosatore automatico e premere con decisione sulla parte superiore fino a quando non è fissata in posizione.



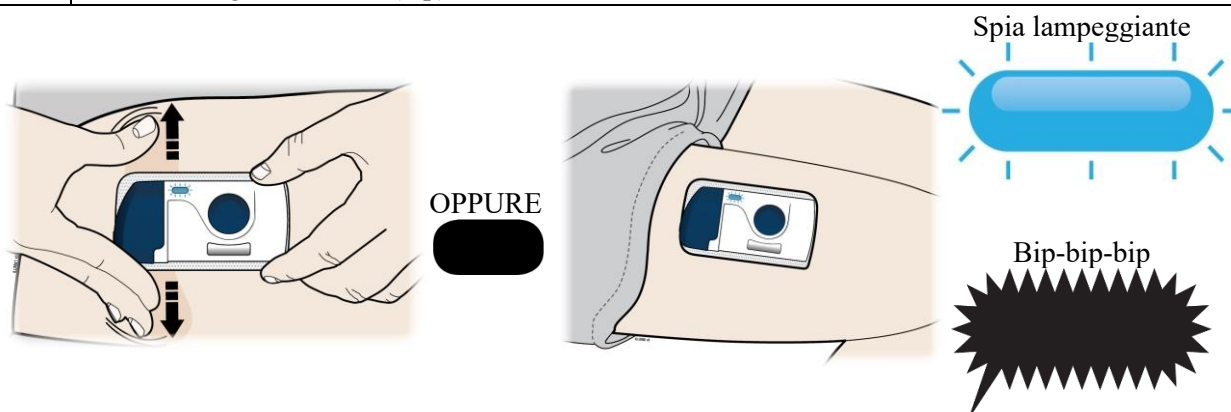
Inserire dapprima la parte inferiore della cartuccia.

- **Non** inserire la cartuccia oltre 5 minuti prima dell'iniezione. Il medicinale potrebbe seccarsi.
- **Non** toccare il pulsante di avvio fino a quando il mini-dosatore automatico caricato non è posizionato sulla pelle.

I	Spostare lo sportello verso sinistra. Premere quindi con decisione finché non scatta in posizione.
	Premere con decisione  scatto Prima di chiudere lo sportello, assicurarsi che la cartuccia sia fissata saldamente nel mini-dosatore automatico. • Non chiudere lo sportello se la cartuccia non è presente o non è stata inserita completamente. • Non toccare il pulsante di avvio fino a quando il mini-dosatore automatico caricato non è posizionato sulla pelle. Importante: dopo avere caricato il mini-dosatore automatico, procedere immediatamente al passaggio successivo.

Passaggio 3: Iniezione	
J	Rimuovere entrambe le linguette a strappo verdi per scoprire l'adesivo. Il mini-dosatore automatico è acceso quando la spia di stato blu lampeggia.
Linguetta a strappo sinistra  Linguetta a strappo destra Adesivo cutaneo Spia lampeggiante  Bip-bip-bip  È necessario rimuovere entrambe le linguette a strappo verdi per accendere il mini-dosatore automatico caricato. Si sentirà un segnale acustico (bip udibile) e noterà una spia blu lampeggiante. • Non toccare l'adesivo cutaneo. • Non toccare il pulsante di avvio fino a quando il mini-dosatore automatico caricato non è posizionato sulla pelle. • Non toccare o contaminare l'area del copriago. • Non posizionare il mini-dosatore automatico caricato sul corpo se la spia rossa lampeggia per oltre 5 secondi. • Non rimuovere l'adesivo cutaneo dal mini-dosatore automatico. • Non piegare l'adesivo cutaneo su se stesso.	
K	Per potere applicare saldamente il mini-dosatore automatico, preparare e pulire il sito di iniezione con meno peluria, oppure depilare l'area. Utilizzare una superficie cutanea tonica e liscia.
Applicazione sull'area dello stomaco  Metodo per distendere la pelle dell'area dello stomaco OPPURE  Applicazione sulla coscia  Non distendere la pelle delle cosce Importante: correggere la postura del corpo per evitare la formazione di pieghe cutanee o rigonfiamenti.	

L	Quando la spia blu lampeggia, il mini-dosatore automatico è pronto per l'uso. Mantenere la pelle distesa (solo se si utilizza l'area dello stomaco per l'iniezione). Tenere il mini-dosatore automatico caricato in modo tale che la spia blu sia visibile e posizionarlo sulla pelle. Si potranno sentire dei segnali acustici (bip).
----------	--

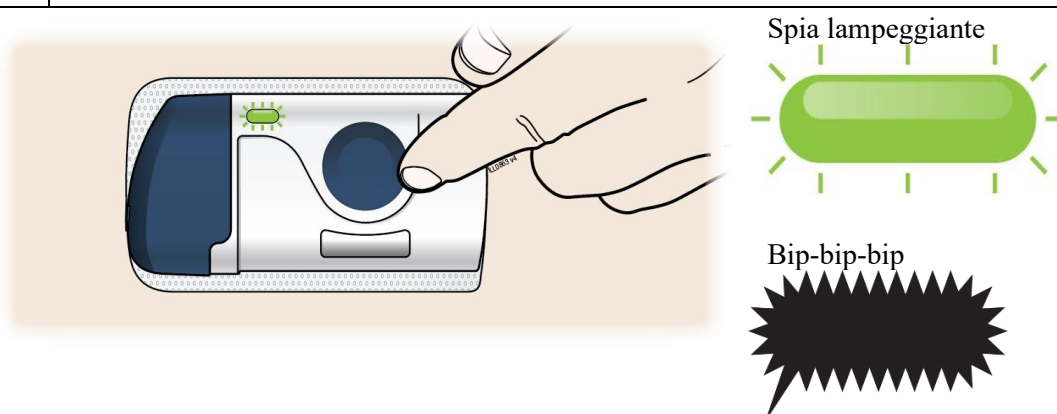


Il mini-dosatore automatico caricato rimarrà appoggiato sul corpo. Assicurarsi che l'adesivo aderisca alla pelle. Scorrere il dito lungo i bordi adesivi per fissarlo.

Assicurarsi che gli indumenti non si impiglino nel mini-dosatore automatico caricato e che la spia blu sia sempre visibile.

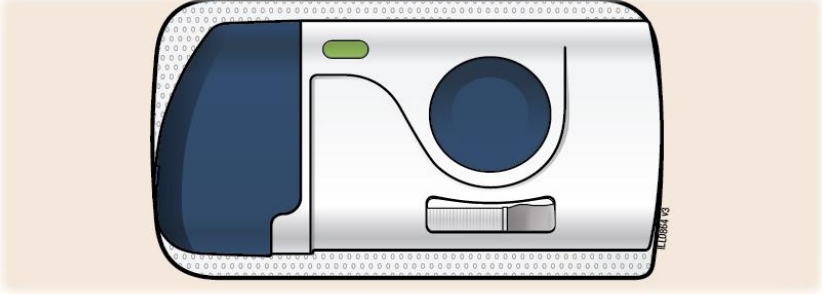
- **Non** cercare di riposizionare il mini-dosatore automatico caricato dopo averlo applicato sulla pelle.

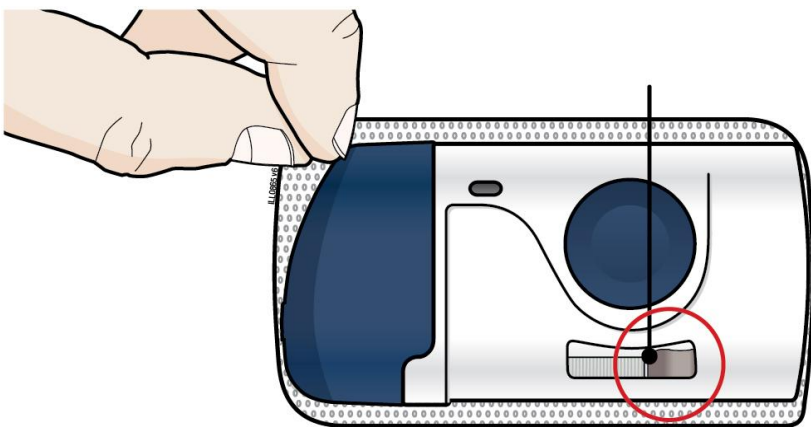
M	Premere e rilasciare il pulsante di avvio con decisione. Una spia verde lampeggiante e un “click” indicano l'avvio dell'iniezione.
----------	---



- Si potrebbe sentire un suono simile a quello prodotto da una pompa.
- Si potrebbe sentire la puntura dell'ago.
- Assicurarsi di vedere la spia lampeggiante verde.
- Si potrebbe sentire un bip che indica l'avvio dell'iniezione.

Importante: Se il medicinale fuoriesce dal mini-dosatore automatico caricato, contatti il medico o il farmacista.

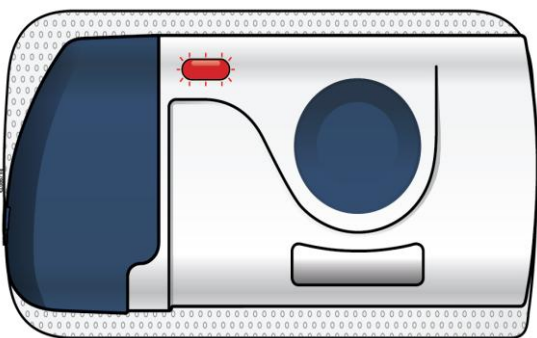
N	L'iniezione dura circa 5 minuti. Quando l'iniezione è terminata, la luce verde della spia di stato rimane fissa e il dispositivo emette un segnale acustico (bip).
 Durante l'iniezione è normale sentire un suono simile a quello prodotto da una pompa che si avvia e si arresta. • È possibile eseguire attività fisiche moderate durante l'iniezione, come camminare, allungarsi e piegarsi. L'iniezione è completa quando: • La luce verde della spia di stato diventa fissa. • Si sentono diversi bip.	
Spia lampeggiante  5 min  Spia fissa  Bip-bip-bip 	

Passaggio 4: Procedure finali	
O	Una volta terminata l'iniezione, prendere l'adesivo cutaneo per rimuovere delicatamente il mini-dosatore automatico dalla pelle. Dopo la rimozione, controllare la finestra del medicinale. Ora la spia verde dovrebbe essere spenta.
Stantuffo usato 	
Spia spenta  Bip-bip-bip 	
Controllare che lo stantuffo usato occupi completamente la finestra del medicinale e che la spia verde sia spenta. Ciò indica che tutto il medicinale è stato iniettato. Se lo stantuffo non occupa la finestra, contatti il medico. • Il mini-dosatore automatico usato emetterà un segnale acustico (bip) quando sarà rimosso dalla pelle. • Una volta rimosso il mini-dosatore automatico usato, è normale vedere un paio di gocce di liquido sulla pelle.	

P	Gettare il mini-dosatore automatico in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.
• Il mini-dosatore automatico contiene batterie, componenti elettronici e un ago. • Gettare il mini-dosatore automatico usato in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso. Non gettare (smaltire) il mini-dosatore automatico nei rifiuti domestici. • Discutere con il medico dei metodi adeguati di smaltimento; potrebbero infatti esistere apposite linee guida locali. • Non rimuovere la cartuccia usata dal mini-dosatore automatico. • Non riutilizzare il mini-dosatore automatico. • Non riciclare il mini-dosatore automatico o il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti e non gettarli nei rifiuti domestici. Importante: tenere sempre il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.	



Q	Esaminare il sito d'iniezione.
Se si nota la presenza di sangue, tenere premuto un batuffolo di cotone o una garza sul sito d'iniezione. Non strofinare il sito d'iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.	

Risoluzione dei problemi	
Cosa fare se la spia del mini-dosatore automatico caricato è rossa e continua a lampeggiare e se si sente un segnale acustico (bip).	
	Spia lampeggiante  bip-bip-bip-bip-bip 
Interrompere l'uso del mini-dosatore automatico caricato. Se il mini-dosatore automatico è applicato sulla pelle, rimuoverlo delicatamente.	

Ulteriori condizioni ambientali
L'intervallo di umidità relativa è del 15%-85%. L'intervallo di altitudine è compreso tra -300 metri e 3 500 metri. Durante l'iniezione, tenere il mini-dosatore automatico a una distanza di almeno 30 cm da altri dispositivi elettronici, come telefoni cellulari. Avvertenza: non modificare il dispositivo. L'intervallo di temperatura per il funzionamento del mini-dosatore automatico è di 15°C - 40°C. www.devicepatents.com

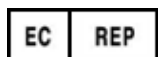
TABELLA CON I SIMBOLI					
					
Non usare se la confezione è danneggiata	Conservare in luogo asciutto	Consultare le Istruzioni per l'uso	Parte applicata di tipo BF	Monouso	Sterilizzato con ossido di etilene



0344



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



Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, Paesi Bassi