

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

Cada cartucho contém 420 mg de evolocumab em 3,5 ml de solução (120 mg/ml).

Repatha é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injeção).

Solução injetável (injeção) em caneta pré-cheia (SureClick).

Solução injetável (injeção) (mini-doseador automático).

A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelada e praticamente livre de partículas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia e dislipidemia mista

Repatha é indicado em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou na dislipidemia mista, e em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, como um complemento da dieta:

- em combinação com uma estatina ou uma estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes incapazes de atingir os valores objetivo de LDL-C com a dose máxima tolerada de estatina ou,
- isolado ou em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas em doentes intolerantes a estatinas ou para os quais as estatinas são contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homozigótica

Repatha é indicado em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas.

## Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

Repatha é indicado em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica), para redução do risco cardiovascular através da diminuição dos valores de LDL-C, como um complemento de correção para outros fatores de risco:

- em combinação com a dose máxima tolerada de uma estatina, com ou sem outras terapêuticas antilipídicas ou,
- isolado ou em combinação com outras terapêuticas antilipídicas em doentes intolerantes a estatinas ou para os quais as estatinas são contraindicadas.

Para consultar os resultados do estudo no que respeita aos efeitos sobre o LDL-C, eventos cardiovasculares e populações estudadas ver secção 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Antes de iniciar evolocumab, devem ser excluídas causas secundárias de hiperlipidemia ou de dislipidemia mista (p. ex. síndrome nefrótica, hipotireoidismo).

#### Posologia

*Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica)*

*Adultos e doentes pediátricos (com idade igual ou superior a 10 anos)*

A dose recomendada de evolocumab é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg uma vez por mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes.

*Hipercolesterolemia familiar homozigótica em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos*

A dose inicial recomendada é de 420 mg uma vez por mês. Após 12 semanas de tratamento, a frequência da dose pode ser titulada para 420 mg a cada 2 semanas caso não seja alcançada uma resposta clínica significativa. Os doentes submetidos a aférese podem iniciar o tratamento na dose de 420 mg a cada duas semanas de forma a coincidir com o seu calendário de aférese.

*Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida em adultos*

A dose recomendada de evolocumab é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg uma vez por mês; ambas as doses são clinicamente equivalentes.

#### Populações especiais

*Doentes idosos (com  $\geq 65$  anos)*

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes idosos.

*Doentes com compromisso renal*

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

*Doentes com compromisso hepático*

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro; ver secção 4.4 para doentes com compromisso hepático moderado a grave.

*População pediátrica*

A segurança e eficácia de Repatha não foram estabelecidas em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HFHe) ou hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFHo) que têm menos de 10 anos de idade ou em doentes pediátricos com outros tipos de hiperlipidemia.

## Modo de administração

Via subcutânea.

Evolocumab é administrado por injeção subcutânea no abdómen, na coxa ou na região superior do braço. Deve-se alternar os locais da injeção e as injeções não devem ser administradas em zonas nas quais a pele esteja sensível, com contusões, avermelhada ou dura.

Evolocumab não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

### *Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia*

A dose de 140 mg deve ser administrada utilizando uma única seringa pré-cheia.

A dose de 420 mg deve ser administrada com três seringas pré-cheias administradas consecutivamente no espaço de 30 minutos.

### *Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia*

A dose de 140 mg deve ser administrada utilizando uma única caneta pré-cheia.

A dose de 420 mg deve ser administrada com três canetas pré-cheias administradas consecutivamente no espaço de 30 minutos.

### *Repatha 420 mg solução injetável em cartucho*

A dose de 420 mg deve ser administrada com um único cartucho com o mini-doseador automático.

Repatha destina-se a ser administrado pelo próprio doente após treino apropriado. A administração de evolocumab pode também ser feita por um indivíduo que tenha sido treinado para administrar o produto.

Para uma única utilização.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático moderado, foi observada uma redução na exposição total a evolocumab que poderá levar a uma diminuição no efeito de redução de LDL-C. Deste modo, é justificável uma monitorização rigorosa nestes doentes.

Os doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) não foram avaliados (ver secção 5.2). Evolocumab deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

### Borracha natural seca

#### *Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia*

A proteção da agulha da seringa de vidro pré-cheia é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas graves.

### *Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia*

A proteção da agulha da caneta pré-cheia é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas graves.

#### Quantidade de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

A interação farmacocinética entre estatinas e evolocumab foi avaliada nos ensaios clínicos. Verificou-se um aumento de cerca de 20% na depuração de evolocumab em doentes que administraram concomitantemente estatinas. Este aumento da depuração é parcialmente mediado pelas estatinas que aumentam a concentração de Pró-proteína Convertase Subtilisina/Quexina de Tipo 9 (PCSK9), mas que não afetou negativamente o efeito farmacodinâmico de evolocumab nos lípidos. Não são necessários ajustes da dose de estatinas quando utilizadas em combinação com evolocumab.

Não foram realizados estudos de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre evolocumab e outros medicamentos antilipídémicos além das estatinas e da ezetimiba.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Repatha em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Repatha não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com evolocumab.

##### Amamentação

Desconhece-se se evolocumab é excretado no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Repatha tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de evolocumab na fertilidade humana. Os estudos em animais não mostraram quaisquer efeitos nos parâmetros de fertilidade com níveis de exposição na área sob a curva da concentração *versus* tempo (AUC) muito superiores aos de doentes medicados com evolocumab 420 mg em administração única mensal (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Repatha sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência, nas doses recomendadas, são nasofaringite (7,4%), infeção das vias respiratórias superiores (4,6%), dor no local da injeção (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) e reações no local da injeção (2,2%). O perfil de segurança na população com hipercolesterolemia familiar homocigótica foi consistente com o demonstrado na população com hipercolesterolemia primária e com dislipidemia mista.

### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos de registo controlados e notificações espontâneas, são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência na tabela 1 abaixo através da seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e muito raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 1. Reações adversas**

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Categoria de frequência</b>
Infeções e infestações	Gripe	Frequentes
	Nasofaringite	Frequentes
	Infeção das vias respiratórias superiores	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes
	Erupção cutânea	Frequentes
	Urticária	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Angioedema	Raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dorsalgia	Frequentes
	Artralgia	Frequentes
	Mialgia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção <sup>1</sup>	Frequentes
	Síndrome tipo gripal	Pouco frequentes

<sup>1</sup> Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas.

O perfil de segurança foi consistente em doentes com valor pós-basal de LDL-C  $< 25$  mg/dl (0,65 mmol/l) ou  $< 40$  mg/dl (1,03 mmol/l) comparativamente a doentes com valor pós-basal de LDL-C mais elevado ( $\geq 40$  mg/dl [1,03 mmol/l]), com exposição mediana (Q1, Q3) a Repatha de 84,2 (78,1, 89,8) meses em doentes que continuaram em tratamento com Repatha e 59,8 (52,8, 60,3) meses em doentes tratados com placebo que transitaram para Repatha num estudo de extensão sem ocultação.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Reações no local da injeção*

As reações no local da injeção mais frequentes foram contusão no local da injeção, eritema, hemorragia, dor no local da injeção e tumefação.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Repatha foram estabelecidas em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterocigótica e homocigótica. Foi realizado um estudo clínico para

avaliar os efeitos de Repatha em 158 doentes pediátricos com idade  $\geq 10$  a  $< 18$  anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Não foram identificados novos problemas de segurança e os dados de segurança nesta população pediátrica foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do medicamento em adultos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Vinte e seis doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar homozigótica foram tratados com Repatha em estudos clínicos realizados em doentes com idades compreendidas entre  $\geq 10$  e  $< 18$  anos. Não se observou qualquer diferença na segurança entre doentes pediátricos e doentes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

#### População geriátrica

Dos 18.546 doentes tratados com evolocumab em estudos clínicos com dupla oclusão, 7.656 (41,3%) tinham idade  $\geq 65$  anos, enquanto 1.500 (8,1%) tinham idade  $\geq 75$  anos. Não se observaram diferenças globais na segurança ou eficácia entre estes doentes e doentes mais jovens.

#### Imunogenicidade

Em estudos clínicos, 0,3% dos doentes (48 de 17.992 doentes) tratados com, pelo menos, uma dose de evolocumab apresentaram testes positivos com o desenvolvimento de anticorpos de ligação. Os doentes cujo soro foi positivo para anticorpos de ligação foram também avaliados para anticorpos neutralizantes e nenhum dos doentes foi positivo para anticorpos neutralizantes. A presença de anticorpos de ligação anti-evolocumab não teve impacto no perfil farmacocinético, na resposta clínica, nem na segurança de evolocumab.

Não foi detetado o desenvolvimento de anticorpos anti-evolocumab em ensaios clínicos de doentes pediátricos tratados com Repatha.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não se observaram efeitos adversos em estudos em animais com exposições até 300 vezes superiores às administradas a doentes tratados com 420 mg de evolocumab em administração única mensal.

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem com evolocumab. Em caso de sobredosagem o doente deverá ser tratado sintomaticamente e, caso seja necessário, deverão ser instituídas medidas de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antidiislipidémicos, outros antidiislipidémicos. Código ATC: C10AX13

#### Mecanismo de ação

Evolocumab liga-se seletivamente à PCSK9 evitando que a PCSK9 em circulação se ligue ao recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) na superfície das células do fígado, evitando assim a degradação do LDLR mediada pela PCSK9. O aumento dos níveis de LDLR no fígado resulta em reduções associadas do LDL-colesterol sérico (LDL-C).

## Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios clínicos, evolocumab reduziu a PCSK9 livre, o LDL-C, CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG e Lp(a) e aumentou o HDL-C e a ApoA1 em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista.

Uma única administração subcutânea de 140 mg ou 420 mg de evolocumab resultou na supressão máxima de 4 horas de PCSK9 livre circulante seguida de uma redução no LDL-C que atingiu um nadir médio na resposta em 14 e 21 dias, respetivamente. As alterações na PCSK9 livre e nas lipoproteínas séricas foram reversíveis após a descontinuação de evolocumab. Durante a eliminação de evolocumab não se observou um aumento da PCSK9 livre ou do LDL-C acima do valor basal, sugerindo que não ocorrem mecanismos compensatórios para aumentar a produção de PCSK9 e LDL-C durante o tratamento.

Os regimes subcutâneos de 140 mg quinzenais e de 420 mg mensais foram equivalentes na média da redução do LDL-C (média das semanas 10 e 12) resultando em -72% a -57% desde o valor basal comparativamente ao placebo. O tratamento com evolocumab resultou numa redução semelhante do LDL-C quando utilizado isolado ou em combinação com outras terapêuticas antidislipidémicas.

## Eficácia clínica na hipercolesterolemia primária e na dislipidemia mista

Logo à semana 1 alcançou-se uma redução do LDL-C de cerca de 55% a 75% com evolocumab, que se manteve durante o tratamento a longo prazo. A resposta máxima foi geralmente alcançada no prazo de 1 a 2 semanas após as doses de 140 mg a cada duas semanas e de 420 mg uma vez por mês. Evolocumab foi efetivo em todos os subgrupos em relação ao placebo e à ezetimiba, sem diferenças apreciáveis observadas entre subgrupos, tais como idade, raça, género, região, índice de massa corporal, risco de acordo com o *National Cholesterol Education Program*, hábitos tabágicos atuais, fatores de risco no valor basal para doença cardíaca coronária, antecedentes familiares de doença cardíaca coronária prematura, estado de tolerância à glucose, (i.e., diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica ou nenhum destes), hipertensão, dose e intensidade da estatina, valor basal de PCSK9 livre, valor basal de LDL-C e valor basal de TG.

Em 80-85% de todos os doentes com hipercolesterolemia primária tratados com qualquer uma das doses, evolocumab demonstrou uma redução  $\geq 50\%$  no LDL-C no valor médio das semanas 10 e 12. Até 99% dos doentes tratados com qualquer uma das doses de evolocumab alcançou um LDL-C  $< 2,6$  mmol/l e até 95% alcançou um LDL-C  $< 1,8$  mmol/l no valor médio das semanas 10 e 12.

## Combinação com uma estatina e estatina com outras terapêuticas antidislipidémicas

O LAPLACE-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação e aleatorizado, com a duração de 12 semanas em 1.896 doentes com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista que foram aleatorizados para receber evolocumab em combinação com estatinas (rosuvastatina, sinvastatina ou atorvastatina). Evolocumab foi comparado ao placebo para os grupos da rosuvastatina e sinvastatina e comparado ao placebo e ezetimiba para o grupo da atorvastatina.

Repatha reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo para os grupos da rosuvastatina e sinvastatina e comparativamente ao placebo e ezetimiba para o grupo da atorvastatina ( $p < 0,001$ ). Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG e Lp(a) e aumentou o HDL-C desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo para os grupos da rosuvastatina e sinvastatina ( $p < 0,05$ ) e reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 e Lp(a), comparativamente ao placebo e ezetimiba para o grupo da atorvastatina ( $p < 0,001$ ) (ver tabelas 2 e 3).

O RUTHERFORD-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, com a duração de 12 semanas, em 329 doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica medicados com terapêuticas antilipídicas. Repatha reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo ( $p < 0,001$ ). Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG e Lp(a) e aumentou o HDL-C e a ApoA1 desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo ( $p < 0,05$ ) (ver tabela 2).

**Tabela 2. Efeitos do tratamento com evolocumab comparativamente ao placebo em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista – alteração percentual média desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 (% , IC 95%)**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Rácio CT/HDL-C %	Rácio ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos combinados de rosuvastatina, sinvastatina & atorvastatina)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 <sup>b</sup> (-75, -69)	-60 <sup>b</sup> (-63, -58)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-41 <sup>b</sup> (-43, -39)	-30 <sup>b</sup> (-35, 25)	-18 <sup>b</sup> (-23, 14)	6 <sup>b</sup> (4, 8)	-17 <sup>b</sup> (-22, -13)	3 <sup>b</sup> (1, 5)	-45 <sup>b</sup> (-47, -42)	-56 <sup>b</sup> (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 <sup>b</sup> (-73, -65)	-60 <sup>b</sup> (-63, -57)	-56 <sup>b</sup> (-58, -53)	-40 <sup>b</sup> (-42, -37)	-27 <sup>b</sup> (-31, -24)	-22 <sup>b</sup> (-28, -17)	8 <sup>b</sup> (6, 10)	-23 <sup>b</sup> (-28, -17)	5 <sup>b</sup> (3, 7)	-46 <sup>b</sup> (-48, -43)	-58 <sup>b</sup> (-60, -55)
RUTHERFO RD-2 (HFHe)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 <sup>b</sup> (-67, -55)	-56 <sup>b</sup> (-61, -51)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-42 <sup>b</sup> (-46, -38)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	8 <sup>b</sup> (4, 12)	-22 <sup>b</sup> (-29, -15)	7 <sup>a</sup> (3, 12)	-47 <sup>b</sup> (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 <sup>b</sup> (-72, -61)	-60 <sup>b</sup> (-65, -55)	-55 <sup>b</sup> (-60, -50)	-44 <sup>b</sup> (-48, -40)	-31 <sup>b</sup> (-38, -24)	-16 <sup>b</sup> (-23, -8)	9 <sup>b</sup> (5, 14)	-17 <sup>b</sup> (-24, -9)	5 <sup>a</sup> (1, 9)	-49 <sup>b</sup> (-54, -44)	-56 <sup>b</sup> (-61, -50)

Legenda: Q2W = a cada duas semanas, QM = uma vez por mês, HDM = hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, HFHe = hipercolesterolemia familiar heterozigótica, <sup>a</sup> valor  $p < 0,05$  quando comparado com placebo, <sup>b</sup> valor  $p < 0,001$  quando comparado com placebo.

#### Doentes intolerantes a estatinas

O GAUSS-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por ezetimiba, com a duração de 12 semanas em 307 doentes que eram intolerantes a estatinas ou que não conseguiam tolerar uma dose efetiva de uma estatina. Repatha reduziu significativamente o LDL-C comparativamente à ezetimiba ( $p < 0,001$ ). Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 e Lp(a), desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente à ezetimiba ( $p < 0,001$ ) (ver tabela 3).

#### Tratamento sem estatinas

O MENDEL-2 foi um estudo internacional, multicêntrico, com Repatha, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo e ezetimiba, com a duração de 12 semanas, em 614 doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista. Repatha reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo e à ezetimiba ( $p < 0,001$ ). Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 e Lp(a), desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 comparativamente ao placebo e à ezetimiba ( $p < 0,001$ ) (ver tabela 3).

**Tabela 3. Efeitos do tratamento com evolocumab comparativamente à ezetimiba em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista - alteração percentual média desde o valor basal até à média das semanas 10 e 12 (% , IC 95%)**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Rácio CT/HDL-C %	Rácio ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos da atorvastatina combinados)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 <sup>c</sup> (-50, -37)	-34 <sup>c</sup> (-39, -30)	-34 <sup>c</sup> (-38, -30)	-23 <sup>c</sup> (-26, -19)	-30 <sup>c</sup> (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 <sup>c</sup> (4, 9)	-27 <sup>c</sup> (-30, -23)	-38 <sup>c</sup> (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 <sup>c</sup> (-51, -40)	-39 <sup>c</sup> (-43, -34)	-40 <sup>c</sup> (-44, -36)	-25 <sup>c</sup> (-29, -22)	-33 <sup>c</sup> (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 <sup>c</sup> (5, 12)	-8 (-21, 5)	7 <sup>c</sup> (2, 11)	-30 <sup>c</sup> (-34, -26)	-42 <sup>c</sup> (-47, -38)
GAUSS-2 (intolerantes a estatinas)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 <sup>b</sup> (-44, -33)	-32 <sup>b</sup> (-36, -27)	-32 <sup>b</sup> (-37, -27)	-24 <sup>b</sup> (-28, -20)	-24 <sup>b</sup> (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 <sup>a</sup> (2, 9)	-27 <sup>b</sup> (-32, -23)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 <sup>b</sup> (-44, -35)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)	-35 <sup>b</sup> (-40, -30)	-26 <sup>b</sup> (-30, -23)	-25 <sup>b</sup> (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 <sup>b</sup> (-35, -25)	-36 <sup>b</sup> (-42, -31)
MENDEL-2 (tratamento sem estatinas)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 <sup>b</sup> (-44, -37)	-36 <sup>b</sup> (-39, -32)	-34 <sup>b</sup> (-37, -30)	-25 <sup>b</sup> (-28, -22)	-22 <sup>b</sup> (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 <sup>a</sup> (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 <sup>b</sup> (-32, -26)	-35 <sup>b</sup> (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 <sup>b</sup> (-44, -37)	-35 <sup>b</sup> (-38, -33)	-35 <sup>b</sup> (-38, -31)	-25 <sup>b</sup> (-28, -23)	-20 <sup>b</sup> (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 <sup>a</sup> (1, 7)	-28 <sup>b</sup> (-31, -24)	-37 <sup>b</sup> (-41, -32)

Legenda: Q2W = a cada duas semanas, QM = uma vez por mês, HDM = hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, <sup>a</sup> valor p < 0,05 quando comparado com ezetimiba, <sup>b</sup> valor p < 0,001 quando comparado com ezetimiba, <sup>c</sup> valor p nominal < 0,001 quando comparado com ezetimiba.

#### Eficácia a longo prazo na hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista

O DESCARTES foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, com a duração de 52 semanas, em 901 doentes com hiperlipidemia que fizeram só dieta, e receberam atorvastatina ou uma combinação de atorvastatina e ezetimiba. Repatha 420 mg administrado uma vez por mês reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal às 52 semanas, comparativamente ao placebo (p < 0,001). Os efeitos do tratamento mantiveram-se ao longo de 1 ano conforme demonstrado pela redução no LDL-C da semana 12 à semana 52. A redução no LDL-C desde o valor basal à semana 52 comparativamente ao placebo foi consistente no conjunto das terapêuticas antidislipidémicas otimizadas de base para o LDL-C e risco cardiovascular.

Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG e Lp(a) e aumentou o HDL-C e ApoA1 à semana 52 comparativamente ao placebo (p < 0,001) (ver tabela 4).

**Tabela 4. Efeitos do tratamento com evolocumab comparativamente ao placebo em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista - alteração percentual média desde o valor basal até à semana 52 (% , IC 95%)**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rácio CT/HDL-C %	Rácio ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 <sup>b</sup> (-64, -55)	-50 <sup>b</sup> (-54, -46)	-44 <sup>b</sup> (-48, -41)	-33 <sup>b</sup> (-36, -31)	-22 <sup>b</sup> (-26, -19)	-29 <sup>b</sup> (-40, -18)	5 <sup>b</sup> (3, 8)	-12 <sup>b</sup> (-17, -6)	3 <sup>a</sup> (1, 5)	-37 <sup>b</sup> (-40, -34)	-46 <sup>b</sup> (-50, -43)

Legenda: QM = uma vez por mês, <sup>a</sup> valor p nominal < 0,001 quando comparado com placebo, <sup>b</sup> valor p < 0,001 quando comparado com placebo.

O OSLER e o OSLER-2 foram dois estudos aleatorizados, controlados e de extensão sem ocultação para avaliar a segurança e eficácia de Repatha a longo prazo em doentes que concluíram o tratamento num estudo ‘principal’. Em cada estudo de extensão, os doentes foram aleatorizados na relação 2:1 para Repatha + tratamento padrão (grupo evolocumab) ou apenas tratamento padrão (grupo de controlo) para o primeiro ano do estudo. No final do primeiro ano (semana 52 no OSLER e semana 48 no OSLER-2), os doentes entraram no período Repatha, no qual todos os doentes receberam Repatha sem ocultação durante mais 4 anos (OSLER) ou mais 2 anos (OSLER-2).

Foram incluídos no OSLER um total de 1.324 doentes. Repatha 420 mg administrado uma vez por mês reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à semana 12 e à semana 52 comparativamente ao controlo (p nominal < 0,001). Os efeitos do tratamento mantiveram-se durante 272 semanas, conforme demonstrado pela redução no LDL-C desde a semana 12 no estudo principal até à semana 260 na extensão sem ocultação. No OSLER-2 foram incluídos um total de 3.681 doentes. Repatha reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à semana 12 e à semana 48 comparativamente ao controlo (p nominal < 0,001). Os efeitos do tratamento mantiveram-se conforme demonstrado pela redução no LDL-C desde a semana 12 à semana 104 na extensão sem ocultação. Repatha reduziu significativamente o CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG e Lp(a) e aumentou o HDL-C e ApoA1 desde o valor basal até à semana 52 no OSLER e até à semana 48 no OSLER-2 comparativamente ao controlo (p nominal < 0,001). O LDL-C e outros parâmetros lipídicos voltaram aos valores basais no prazo de 12 semanas após a descontinuação de Repatha no início do OSLER ou do OSLER-2 sem evidência de efeito *rebound*.

O TAUSSIG foi um estudo de extensão com a duração de 5 anos, multicêntrico e sem ocultação para avaliar a segurança e eficácia de Repatha a longo prazo, como coadjuvante de outras terapêuticas antilipídémicas, em doentes com hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluindo hipercolesterolemia familiar homozigótica. Foram incluídos no TAUSSIG um total de 194 doentes com hipercolesterolemia familiar grave (não HFHo) e 106 doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Todos os doentes do estudo foram inicialmente tratados com Repatha 420 mg administrado uma vez por mês, exceto os submetidos a aférese de lipoproteínas à data da inclusão, que iniciaram com Repatha 420 mg a cada duas semanas. A frequência da dose nos doentes sem aférese podia ser titulada até 420 mg em administração única a cada duas semanas com base na resposta do LDL-C e nos níveis de PCSK9. A utilização de Repatha a longo prazo demonstrou um efeito sustentado do tratamento conforme evidenciado pela redução do LDL-C em doentes com hipercolesterolemia familiar grave (não HFHo) (ver tabela 5).

Alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C e ApoB/ApoA1) demonstraram igualmente um efeito sustentado da administração de Repatha a longo prazo em doentes com hipercolesterolemia familiar grave (não HFHo).

**Tabela 5. Efeito de evolocumab no LDL-C em doentes com hipercolesterolemia familiar grave (não HFHo) - alteração percentual média desde o valor basal até à semana 216 da OLE (e IC 95% associado)**

População de Doentes (N)	OLE semana 12 (n = 191)	OLE semana 24 (n = 191)	OLE semana 36 (n = 187)	OLE semana 48 (n = 187)	OLE semana 96 (n = 180)	OLE semana 144 (n = 180)	OLE semana 192 (n = 147)	OLE semana 216 (n = 96)
HF grave (não HFHo) (N = 194)	-54,9 (-57,4, -52,4)	-54,1 (-57,0, -51,3)	-54,7 (-57,4, -52,0)	-56,9 (-59,7, -54,1)	-53,3 (-56,9, -49,7)	-53,5 (-56,7, -50,2)	-48,3 (-52,9, -43,7)	-47,2 (-52,8, -41,5)

Legenda: OLE = open-label extension (extensão sem ocultação), N (n) = Número de doentes avaliáveis (N) e doentes com valores LDL-C observados numa visita programada específica (n), no grupo da análise final da hipercolesterolemia familiar grave (não HFHo).

#### Tratamento da hipercolesterolemia familiar heterozigótica em doentes pediátricos

HAUSER-RCT foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico, controlado por placebo, em dupla ocultação, com grupos paralelos e com a duração de 24 semanas em 158 doentes pediátricos com idade entre

os 10 e < 18 anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. Foi exigido aos doentes que seguissem uma dieta baixa em gorduras e que estivessem a realizar uma terapêutica antidislipidémica de base otimizada (estatina em dose ideal, sem necessidade de aumento). Os doentes incluídos foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber 24 semanas de Repatha 420 mg administrado uma vez por mês por via subcutânea ou placebo.

O *endpoint* de eficácia primário neste ensaio foi a alteração percentual desde o valor basal até à semana 24 no LDL-C. A diferença entre Repatha e placebo em termos de alteração percentual média no LDL-C desde o valor basal até à semana 24 foi de 38% (IC 95%: 45%, 31%;  $p < 0,0001$ ). A redução da média dos mínimos quadrados (Erro Padrão, EP) ( $p < 0,0001$ ) no LDL-C desde o valor basal na semana 24 foi de 44% (2%) no grupo Repatha e de 6% (3%) no grupo placebo. Os valores médios absolutos do LDL-C na semana 24 corresponderam a 104 mg/dl no grupo Repatha e a 172 mg/dl no grupo placebo. Foram observadas reduções no LDL-C na primeira avaliação pós-valor basal no ponto temporal da semana 12 e mantiveram-se durante o ensaio.

O *endpoint* secundário deste ensaio foi a alteração percentual média desde o valor basal até às semanas 22 e 24 no LDL-C, em que a semana 22 reflete o pico e a semana 24 a baixa do intervalo de dose uma vez por mês por via subcutânea, e fornece informações sobre o efeito da ponderação temporal da terapêutica com Repatha ao longo de todo o intervalo de dose. A diferença de tratamento da média dos mínimos quadrados entre Repatha e placebo na alteração percentual média no LDL-C desde o valor basal até à média da semana 22 e da semana 24 foi de 42% (IC 95%: 48%, 36%;  $p < 0,0001$ ). Para resultados adicionais, ver tabela 6.

**Tabela 6. Efeitos do tratamento com Repatha comparativamente a placebo em doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica – alteração percentual média desde o valor basal até à semana 24 (% , IC 95%)**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	Apo B (%)	Rácio CT/ HDL-C (%)	Rácio Apo B/ Apo A1 (%)
HAUSER-RCT (doentes pediátricos HFHe)	420 mg QM (N = 104)	-38,3 (-45,5, -31,1)	-35,0 (-41,8, -28,3)	-32,5 (-38,8, -26,1)	-30,3 (-36,4, -24,2)	-36,4 (-43,0, -29,8)

QM = mensalmente (via subcutânea); IC = Intervalo de Confiança; LDL-C = lipoproteínas de baixa densidade-colesterol; HDL-C = lipoproteínas de alta densidade-colesterol; Apo B = apolipoproteína B; Apo A1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total

Todos os valores p ajustados < 0,0001

N = número de doentes aleatorizados e tratados no grupo da análise final.

HAUSER-OLE foi um estudo sem ocultação, de braço único, multicêntrico, com a duração de 80 semanas, de Repatha em 150 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos com HFHe que transitaram do HAUSER-RCT e 13 doentes pediátricos HFHo que foram incluídos *de novo*. Os doentes tinham de estar a seguir uma dieta baixa em gorduras e a receber terapêutica antidislipidémica de base. Todos os doentes HFHe neste estudo receberam Repatha 420 mg uma vez por mês por via subcutânea (duração da exposição mediana: 18,4 meses). As alterações percentuais médias (EP) no LDL-C calculado desde o valor basal foram: -44,4% (1,7%) à semana 12, -41,0% (2,1%) à semana 48, e -35,2% (2,5%) à semana 80.

A alteração percentual média (EP) desde o valor basal até à semana 80 em outros *endpoints* lipídicos foi: -32,1% (2,3%) de não HDL-C, -25,1% (2,3%) de ApoB, -28,5% (2,0%) de rácio CT/HDL-C, -30,3% (2,2%) de rácio ApoB/ApoA1 e -24,9% (1,9%) de CT.

#### Tratamento da hipercolesterolemia familiar homozigótica

O TESLA foi um estudo internacional, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo com a duração de 12 semanas, em 49 doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica e idade entre os 12 e os 65 anos. Repatha na dose de 420 mg administrado uma vez por

mês, como coadjuvante de outras terapêuticas antilipídicas (p. ex., estatinas, sequestradores dos ácidos biliares), reduziu significativamente o LDL-C e a Apo B à semana 12 comparativamente a placebo ( $p < 0,001$ ) (ver tabela 7). Alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, não HDL-C, CT/HDL-C e ApoB/ApoA1) demonstraram igualmente um efeito terapêutico da administração de Repatha em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

**Tabela 7. Efeitos do tratamento com evolocumab comparativamente ao placebo em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica – alteração percentual média desde o valor basal até à semana 12 (% , IC 95%)**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Rácio CT/HDL-C %	Rácio ApoB/ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg QM (N = 33)	-32 <sup>b</sup> (-45, -19)	-30 <sup>a</sup> (-42, -18)	-23 <sup>b</sup> (-35, -11)	-27 <sup>a</sup> (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0.1 (-9, 9)	0.3 (-15, 16)	-26 <sup>a</sup> (-38, -14)	-28 <sup>a</sup> (-39, -17)

Legenda: HFHo = hipercolesterolemia familiar homozigótica, QM = uma vez por mês, <sup>a</sup> valor p nominal  $< 0,001$  quando comparado com placebo, <sup>b</sup> valor p  $< 0,001$  quando comparado com placebo.

#### Eficácia a longo prazo na hipercolesterolemia familiar homozigótica

No TAUSSIG, a utilização de Repatha a longo prazo demonstrou um efeito terapêutico sustentado conforme evidenciado pela redução do LDL-C em cerca de 20% a 30% em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica não submetidos a aférese e de cerca de 10% a 30% em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica em aférese (ver tabela 8). Alterações em outros parâmetros lipídicos (CT, ApoB, não HDL-C, CT/HDL-C e ApoB/ApoA1) demonstraram igualmente um efeito sustentado da administração de Repatha a longo prazo em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. As reduções no LDL-C e as alterações em outros parâmetros lipídicos em 14 doentes adolescentes (idade  $\geq 12$  e  $< 18$  anos) com hipercolesterolemia familiar homozigótica são comparáveis aos da população global de doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

**Tabela 8. Efeito de evolocumab no LDL-C em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica - alteração percentual média desde o valor basal até à semana 216 da OLE (e IC 95% associado)**

População de Doentes (N)	OLE semana 12	OLE semana 24	OLE semana 36	OLE semana 48	OLE semana 96	OLE semana 144	OLE semana 192	OLE semana 216
HFHo (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Sem aférese (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)
Aférese (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 = open-label extension (extensão sem ocultação). N (n) = Número de doentes avaliáveis (N) e doentes com valores LDL observados em visita programada específica (n) no grupo da análise final da HFHo.

HAUSER-OLE foi um ensaio sem ocultação, de braço único, multicêntrico, com a duração de 80 semanas, em 12 doentes HFHo para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia de Repatha na redução do LDL-C em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os  $\geq 10$  a  $< 18$  anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica. Os doentes tinham de estar a seguir uma dieta baixa em gorduras e a receber terapêutica antilipídica de base. Todos os doentes no estudo receberam

Repatha 420 mg uma vez por mês por via subcutânea. O LDL-C mediano (Q1, Q3) no valor basal foi de 398 (343, 475) mg/dl. A alteração percentual mediana (Q1, Q3) no LDL-C desde o valor basal até à semana 80 foi de -14% (-41, 4). Foram observadas reduções do LDL-C na primeira avaliação na semana 12 e mantiveram-se ao longo do ensaio, com as reduções medianas (Q1, Q3) a variar entre 12% (-3, 32) e 15% (-4, 39). Para resultados adicionais, ver tabela 9.

**Tabela 9. Efeitos do tratamento com evolocumab comparativamente a placebo em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica – alteração percentual mediana (Q1, Q3) desde o valor basal até à semana 80**

Estudo	Regime posológico	LDL-C (%)	Não HDL-C (%)	ApoB (%)	Rácio CT/HDL-C (%)	Rácio ApoB/ApoA1 (%)
HAUSER-O LE (doentes pediátricos HFHo)	420 mg QM (N = 12)	-14,3 (-40,6, 3,5)	-13 (-40,7, 2,7)	-19,1 (-33,3, 11,6)	-3,7 (-41,6, 7,6)	-3 (-35,7, 9,3)

QM = mensalmente (via subcutânea); LDL-C = lipoproteínas de baixa densidade-colesterol; HDL-C = lipoproteínas de alta densidade-colesterol; ApoB = apolipoproteína B; ApoA1 = apolipoproteína A1, CT = colesterol total  
N = número de doentes aleatorizados e tratados no grupo da análise provisória.

#### Efeito na carga da doença aterosclerótica

Os efeitos de Repatha 420 mg, uma vez por mês, na carga da doença aterosclerótica, foram medidos por ultrassonografia intravascular (USIV), avaliados num estudo com dupla ocultação de 78 semanas, aleatorizado, controlado com placebo, em 968 doentes com doença arterial coronária com quadro estável de terapêutica com estatina otimizada de base. Comparativamente com o placebo, Repatha reduziu em percentagem tanto o volume de ateroma (PAV; 1,01% [IC 95%: 0,64; 1,38],  $p < 0,0001$ ) como o volume total de ateroma (TAV; 4,89 mm<sup>3</sup> [IC 95%: 2,53; 7,25],  $p < 0,0001$ ). Foi observada regressão aterosclerótica em 64,3% (IC 95%: 59,6; 68,7) e 47,3% (IC 95%: 42,6; 52,0) dos doentes que receberam Repatha ou placebo, respetivamente, quando medido através do PAV. Quando medido através do TAV, a regressão aterosclerótica foi observada em 61,5% (IC 95%: 56,7; 66,0) e 48,9% (IC 95%: 44,2; 53,7) dos doentes que receberam Repatha ou placebo respetivamente. O estudo não investigou a correlação entre a regressão da doença aterosclerótica e os eventos cardiovasculares.

#### Efeito na morfologia da placa aterosclerótica coronária

Os efeitos de Repatha 420 mg, uma vez por mês, nas placas ateroscleróticas coronárias, conforme medidos por tomografia de coerência ótica (TCO), foram avaliados num estudo de 52 semanas, com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, que incluiu doentes adultos, iniciado nos 7 dias após uma síndrome coronária aguda sem elevação do segmento ST (SCA-NSTE) em terapêutica com estatina maximamente tolerada. Para o *endpoint* primário de alteração absoluta na espessura mínima da cápsula fibrosa num segmento correspondente da artéria em relação ao valor basal, a média dos mínimos quadrados (MQ) (IC 95%) aumentou desde o valor basal em 42,7 µm (32,4; 53,1) no grupo Repatha e 21,5 µm (10,9; 32,1) no grupo placebo, um acréscimo de 21,2 µm (4,7; 37,7), comparativamente ao placebo ( $p = 0,015$ ; diferença de 38% ( $p = 0,041$ )). Os resultados secundários notificados apresentam diferenças nos tratamentos, incluindo uma alteração na média da espessura mínima da cápsula fibrosa (um aumento de 32,5 µm (12,7; 52,4);  $p = 0,016$ ) e uma alteração absoluta no arco lipídico máximo (-26° (-49,6; -2,4);  $p = 0,041$ ).

#### Redução do risco cardiovascular em adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

O estudo de *Outcomes* com Repatha (FOURIER) foi um estudo aleatorizado, conduzido por eventos, com dupla ocultação, de 27.564 doentes, com idades compreendidas entre os 40 e os 86 anos (média de idade 62,5 anos), com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida; 81% tinham tido previamente um enfarte do miocárdio, 19% tinham tido previamente um acidente vascular cerebral e 13% tinham diagnóstico de doença arterial periférica. Mais de 99% dos doentes estavam em

tratamento com estatinas de intensidade moderada a alta e pelo menos com uma outra terapêutica cardiovascular, tais como antiagregantes plaquetários, bloqueadores beta, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE) ou antagonistas dos recetores da angiotensina; a mediana de base (Q1, Q3) do LDL-C foi 2,4 mmol/l (2,1; 2,8). O risco absoluto cardiovascular estava equilibrado entre os grupos de tratamento, adicionalmente ao evento-índice todos os doentes tiveram pelo menos 1 fator de risco cardiovascular *major* ou 2 *minor*; 80% tinham hipertensão, 36% tinham diabetes mellitus e 28% fumavam diariamente. Os doentes foram aleatorizados na proporção 1:1 para Repatha (140 mg de duas em duas semanas ou 420 mg uma vez por mês) ou para placebo; a duração média do seguimento do doente foi de 26 meses.

Foi observada uma redução substancial do LDL-C ao longo do estudo, alcançando medianas de LDL-C no intervalo de 0,8 a 0,9 mmol/l em cada avaliação; 25% dos doentes alcançaram concentrações de LDL-C menores do que 0,5 mmol/l. Apesar dos valores baixos de LDL-C alcançados, não foram observados novos problemas de segurança (ver secção 4.8); as frequências de novos casos de diabetes e eventos cognitivos foram comparáveis em doentes que atingiram valores de LDL-C < 0,65 mmol/l e naqueles que atingiram valores mais elevados de LDL-C.

Repatha reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares definidos como o composto de tempo até à morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável (ver tabela 10); as curvas de Kaplan-Meier para o *endpoint* secundário composto separam-se aproximadamente aos 5 meses (ver figura 1 para a curva de Kaplan-Meier a três anos para MACE). O risco relativo do MACE composto (morte CV, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foi significativamente reduzido em 20%. O efeito do tratamento foi consistente em todos os subgrupos (incluindo idade, tipo de doença, LDL-C de base, intensidade da terapêutica com estatinas de base, utilização de ezetimiba e diabetes) e foi suportado por uma redução do risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização coronária; não se observaram diferenças significativas na mortalidade cardiovascular ou na mortalidade por todas as causas, no entanto o estudo não foi desenhado para identificar estas diferenças.

**Tabela 10. Efeito de evolocumab em eventos cardiovasculares *major***

	<b>Placebo</b> (N = 13.780) n (%)	<b>Evolocumab</b> (N = 13.784) n (%)	<b>Hazard ratio<sup>a</sup></b> <b>(IC 95%)</b>	<b>valor p<sup>b</sup></b>
MACE+ (MACE composto, revascularização coronária ou hospitalização por angina instável)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (composto por morte CV, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Morte cardiovascular	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalidade por todas as causas	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Enfarte do miocárdio (fatal/não-fatal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Acidente vascular cerebral (fatal/não-fatal) <sup>d</sup>	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101 <sup>c</sup>
Revascularização coronária	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Hospitalização por angina instável <sup>e</sup>	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

<sup>a</sup> Com base num modelo Cox estratificado por fatores de aleatorização estratificados recolhidos via Sistema Interativo de Resposta de Voz (IVRS).

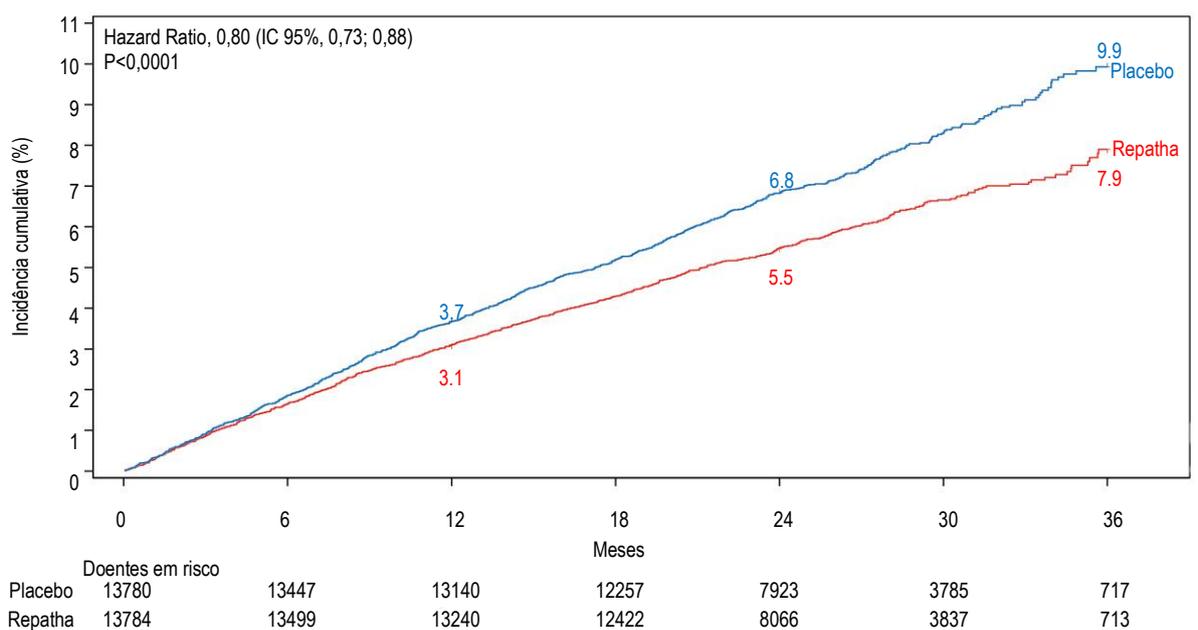
<sup>b</sup> Teste de *log-rank* bilateral estratificado por fatores de aleatorização estratificados recolhidos via IVRS.

<sup>c</sup> Significância nominal.

<sup>d</sup> O efeito do tratamento no acidente vascular cerebral foi suportado por uma redução do risco de acidente vascular cerebral isquémico; não teve qualquer efeito hemorrágico ou acidente vascular cerebral indeterminado.

<sup>e</sup> A avaliação do tempo de hospitalização por angina instável foi efetuada *ad-hoc*.

**Figura 1. Tempo até um evento MACE (composto por morte CV, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral); Kaplan-Meier a 3 anos**



FOURIER-OLE (estudo 1 e estudo 2) incluiu dois estudos de extensão sem ocultação, de braço único, multicêntricos para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia a longo prazo de Repatha em doentes com doença cardiovascular estabelecida que concluíram o estudo FOURIER. Os doentes incluídos receberam Repatha 140 mg a cada 2 semanas ou 420 mg uma vez por mês durante, aproximadamente, 5 anos e continuaram a terapêutica com estatina de base de intensidade moderada (22,2%) ou alta intensidade (74,8%). Dos 5031 doentes que receberam, pelo menos, uma dose de Repatha no estudo 1, 2499 doentes receberam Repatha e 2532 doentes receberam placebo no estudo FOURIER. Dos 1599 doentes que receberam, pelo menos, uma dose de Repatha no estudo 2, 854 doentes receberam Repatha e 745 doentes receberam placebo no estudo FOURIER. Após a conclusão do estudo 1 e do estudo 2, os doentes aleatorizados para tratamento com Repatha no estudo FOURIER tiveram até 8,4 anos (mediana 85,4 meses) e 8,0 anos de exposição total ao Repatha (mediana 80,2 meses) e os doentes aleatorizados para receberem placebo tiveram até 5,25 anos (mediana 60,0 meses) e 4,9 anos de exposição total ao Repatha (mediana 55,1 meses), respetivamente.

Nos estudos 1 e 2 combinados, 72,4% (n = 4802) dos doentes alcançaram um valor pós-basal mais baixo de LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), 87,0% (n = 5765) dos doentes alcançaram um LDL-C < 40 mg/dl (1,03 mmol/l), e 11,9% (n = 792) dos doentes alcançaram um LDL-C ≥ 40 mg/dl (1,03 mmol/l) em todos os valores pós-basais. Dos doentes que alcançaram um valor pós-basal baixo de LDL-C (< 25 mg/dl ou < 40 mg/dl), a incidência global de acontecimentos adversos decorrentes do tratamento por doente foi de 80,0% em doentes que alcançaram LDL-C < 25 mg/dl e 82,7% em doentes que alcançaram LDL-C < 40 mg/dl, em comparação com 85,0% em doentes com LDL-C ≥ 40 mg/dl. A incidência global de acontecimentos adversos graves decorrentes do tratamento por doente foi de 37,7% em doentes que alcançaram LDL-C < 25 mg/dl e 40,0% em doentes que alcançaram LDL-C < 40 mg/dl, em comparação com 41,5% em doentes com LDL-C ≥ 40 mg/dl.

A redução percentual média do valor basal de LDL-C foi estável durante o período do estudo OLE e situou-se entre 53,4% e 59,1% para o estudo 1 e 62,5% e 67,2% para o estudo 2, independentemente do grupo de tratamento aleatorizado original do doente no estudo FOURIER. Tal parece traduzir-se numa taxa de incidência dos *endpoints* cardiovasculares exploratórios adjudicados por doente mais baixa em termos numéricos do composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral para doentes que receberam Repatha em ambos os estudos FOURIER e FOURIER-OLE, em comparação com doentes que receberam placebo no estudo FOURIER e Repatha nos estudos FOURIER-OLE.

Globalmente, não foram identificadas novas informações de segurança nestes estudos.

### Efeito no LDL-C durante a fase aguda das Síndromes Coronárias Agudas (SCA)

O EVOPACS foi um estudo de um único país, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, com a duração de 8 semanas, em 308 doentes com SCA a receberem evolocumab com início no hospital no espaço de 24 a 72 horas após a apresentação.

Se os doentes não estavam sob terapêutica com estatinas ou estavam sob terapêutica com estatinas diferentes de atorvastatina 40 mg antes do *screening*, tal foi interrompido e o tratamento com atorvastatina 40 mg administrado uma vez por dia foi iniciado. A aleatorização foi estratificada pelo centro do estudo e pela presença de uma terapêutica estável com estatinas num espaço  $\geq 4$  semanas antes da inclusão. A maioria dos doentes (241 [78%]) não estava numa terapêutica estável com estatinas  $\geq 4$  semanas antes do *screening* e muitos (235 [76%]) não estavam a tomar uma estatina de base. Na semana 4, 281 (97%) doentes estavam a receber estatinas de alta intensidade. Evolocumab 420 mg administrado uma vez por mês reduziu significativamente o LDL-C desde o valor basal até à semana 8, comparativamente ao placebo ( $p < 0,001$ ). A redução média (DP) no LDL-C desde o valor basal na semana 8 foi de 77,1% (15,8%) no grupo evolocumab e 35,4% (26,6%) no grupo placebo com uma diferença da média dos mínimos quadrados (MQ) (IC 95%) de 40,7% (36,2%; 45,2%). Os valores basais do LDL-C foram de 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) no grupo evolocumab e 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) no grupo placebo. As reduções do LDL-C neste estudo foram consistentes com estudos anteriores em que evolocumab foi adicionado a uma terapêutica antilipídica estável, conforme demonstrado pelos valores de LDL-C durante o tratamento, na semana 8 deste estudo (refletindo um efeito em estado de equilíbrio das estatinas de alta intensidade nos dois braços de tratamento), de 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) e 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) nos grupos evolocumab + atorvastatina e placebo + atorvastatina, respetivamente.

Os efeitos de evolocumab nesta população de doentes foram consistentes com os observados em estudos anteriores no programa de desenvolvimento clínico para evolocumab e não foram observados novos problemas de segurança.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção e distribuição

Após uma dose única subcutânea de 140 mg ou 420 mg de evolocumab administrada a adultos saudáveis, o pico mediano das concentrações séricas foi atingido em 3 a 4 dias. A administração de uma dose única subcutânea de 140 mg resultou numa  $C_{m\acute{a}x}$  média (DP) de 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/ml}$  e numa  $AUC_{final}$  média (DP) de 96,5 (78,7)  $\text{dia}\cdot\mu\text{g/ml}$ . A administração de uma dose única subcutânea de 420 mg resultou numa  $C_{m\acute{a}x}$  média (DP) de 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/ml}$  e  $AUC_{final}$  média (DP) de 842 (333)  $\text{dia}\cdot\mu\text{g/ml}$ . Três doses subcutâneas de 140 mg foram bioequivalentes a uma dose única subcutânea de 420 mg. A biodisponibilidade absoluta após a dose SC foi determinada com base em modelos farmacocinéticos como sendo de 72%.

Após uma dose única intravenosa de 420 mg de evolocumab, o volume de distribuição médio (DP) em estado de equilíbrio foi calculado em 3,3 (0,5) l, o que nos leva a sugerir que evolocumab tem uma distribuição limitada no tecido.

### Biotransformação

Evolocumab é constituído unicamente por aminoácidos e hidratos de carbono tal como uma imunoglobulina nativa e é pouco provável que seja eliminado através de mecanismos de metabolismo hepático. É expectável que o seu metabolismo e eliminação sigam as vias de depuração da imunoglobulina, resultando na degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

## Eliminação

A semivida efetiva de evolocumab foi calculada como sendo de 11 a 17 dias.

Em doentes com hipercolesterolemia primária ou com dislipidemia mista medicados com doses altas de estatinas, a exposição sistémica de evolocumab foi ligeiramente inferior à de indivíduos com doses de estatinas baixas a moderadas (rácio de  $AUC_{\text{final}}$  0,74 [IC 90%: 0,29; 1,9]). Um aumento de cerca de 20% na depuração é parcialmente mediada pelo facto de as estatinas aumentarem a concentração de PCSK9 o que não teve um impacto negativo no efeito farmacodinâmico de evolocumab nos lípidos. A análise farmacocinética da população não apontou para diferenças consideráveis nas concentrações séricas de evolocumab em doentes com hipercolesterolemia (hipercolesterolemia não familiar ou hipercolesterolemia familiar) medicados concomitantemente com estatinas.

## Linearidade/não linearidade

Após uma dose única intravenosa de 420 mg, a depuração sistémica média (DP) foi calculada em 12 (2) ml/h. Em estudos clínicos com doses subcutâneas repetidas ao longo de 12 semanas, observaram-se aumentos de exposição proporcionais à dose com regimes posológicos de 140 mg e superiores. Foi observada uma acumulação de cerca de 2 a 3 vezes nas concentrações séricas mínimas [ $C_{\text{min}}$  (DP) 7,21 (6,6)] após doses quinzenais de 140 mg ou após doses mensais de 420 mg [ $C_{\text{min}}$  (DP) 11,2 (10,8)] e as concentrações séricas mínimas aproximaram-se do estado de equilíbrio às 12 semanas.

Não se observaram alterações dependentes do tempo nas concentrações séricas ao longo de um período de 124 semanas.

## Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal. Os dados de ensaios clínicos com evolocumab não revelaram diferença na farmacocinética de evolocumab em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado em relação a doentes sem compromisso renal.

Num ensaio clínico que incluiu 18 doentes com função renal normal (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6), compromisso renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 6) ou doença renal em fase terminal em hemodiálise (n = 6), a exposição a evolocumab livre avaliada por  $C_{\text{máx}}$  após uma dose única subcutânea de 140 mg diminuiu 30% em doentes com compromisso renal grave e 45% em doentes com doença renal em fase terminal em hemodiálise. A exposição avaliada por  $AUC_{\text{final}}$  diminuiu cerca de 24% em doentes com compromisso renal grave e cerca de 45% em doentes com doença renal em fase terminal em hemodiálise. O mecanismo exato das diferenças farmacocinéticas é desconhecido; contudo, as diferenças no peso corporal não conseguiram explicar estas diferenças. Devem ser considerados alguns fatores, incluindo a pequena dimensão da amostra e a grande variabilidade entre os doentes, aquando da interpretação dos resultados. A farmacodinâmica e a segurança de evolocumab em doentes com compromisso renal grave e doença renal em fase terminal em hemodiálise foram semelhantes às de doentes com função renal normal, e não se verificaram diferenças clinicamente significativas na redução do LDL-C. Assim, não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal em hemodiálise.

## Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A Child-Pugh). Doses únicas subcutâneas de 140 mg de evolocumab foram estudadas em 8 doentes com compromisso hepático ligeiro, em 8 doentes com compromisso hepático moderado e em 8 indivíduos saudáveis. Determinou-se que a exposição a evolocumab foi cerca de 40-50% inferior comparativamente a indivíduos saudáveis. Contudo, os níveis basais de PCSK9 e o grau e decurso temporal da neutralização da PCSK9 foram semelhantes nos doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado e nos voluntários saudáveis. Isto resultou num semelhante decurso temporal e abaixamento

da medida absoluta de LDL-C. Evolocumab não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (classe C Child-Pugh) (ver secção 4.4).

### Peso corporal

O peso corporal foi uma covariante significativa na análise farmacocinética da população afetando as concentrações mínimas de evolocumab, embora sem impacto na redução de LDL-C. Após administrações subcutâneas de 140 mg repetidas a cada 2 semanas, as concentrações ao longo da semana 12 foram 147% superiores e 70% inferiores em doentes com 69 kg e 93 kg respetivamente, face às concentrações dos doentes típicos de 81 kg. Observou-se que o peso corporal teve um impacto menor com administrações repetidas mensalmente de 420 mg de evolocumab.

### Outras populações especiais

As análises farmacocinéticas da população sugerem que não são necessários ajustes de dose para idade, raça ou género. A farmacocinética de evolocumab foi influenciada pelo peso corporal sem ter qualquer efeito considerável na descida do LDL-C. Assim, não são necessários ajustes de dose com base no peso corporal.

A farmacocinética de Repatha foi avaliada em 103 doentes pediátricos com idade  $\geq 10$  a  $< 18$  anos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HAUSER-RCT). Após a administração subcutânea de Repatha 420 mg uma vez por mês, as concentrações séricas mínimas médias (DP) foram de 22,4 (14,7) mcg/ml, 64,9 (34,4) mcg/ml e 25,8 (19,2) mcg/ml ao longo dos pontos temporais da Semana 12, Semana 22 e Semana 24, respetivamente. A farmacocinética de Repatha foi avaliada em 12 doentes pediátricos com idade  $\geq 10$  a  $< 18$  anos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HAUSER-OLE). Após a administração subcutânea de Repatha 420 mg uma vez por mês, as concentrações séricas mínimas médias (SD) foram de 20,3 (14,6) mcg/ml e 17,6 (28,6) mcg/ml na Semana 12 e na Semana 80, respetivamente.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Evolocumab não foi carcinogénico em hamsters em exposições muito superiores à de doentes que receberam evolocumab na dose mensal de 420 mg. O potencial mutagénico de evolocumab não foi avaliado.

Em hamsters e macacos cinomolgos, em exposições muito superiores à de doentes que receberam evolocumab na dose mensal de 420 mg, não se observou qualquer efeito na fertilidade masculina ou feminina.

Em macacos cinomolgos, em exposições muito superiores à de doentes que receberam evolocumab na dose mensal de 420 mg, não se observaram efeitos no desenvolvimento embrio-fetal ou pós-natal (até aos 6 meses de idade).

Exceto a reduzida Resposta de Anticorpos Dependentes de Células T em macacos cinomolgos imunizados com hemocianina de *keyhole limpet* (KLH) após 3 meses de tratamento com evolocumab, não foram observados efeitos adversos em hamsters (até aos 3 meses) e em macacos cinomolgos (até aos 6 meses) em exposições muito superiores à de doentes que receberam evolocumab na dose mensal de 420 mg. Nestes estudos, observou-se o efeito farmacológico pretendido da descida do LDL-C sérico e do colesterol total, que foi reversível após a cessação do tratamento.

Em combinação com a rosuvastatina durante 3 meses, não se observaram efeitos adversos em macacos cinomolgos em exposições muito superiores à de doentes que receberam evolocumab na dose mensal de 420 mg. As reduções no LDL-C sérico e no colesterol total foram mais pronunciadas do que as observadas anteriormente com evolocumab isolado, e foram reversíveis após a cessação do tratamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Prolina  
Ácido acético glacial  
Polissorbato 80  
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia

3 anos.

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia

3 anos.

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

2 anos.

Se retirado do frigorífico, Repatha pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) na embalagem de origem e deve ser utilizado no prazo de 1 mês.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução de um ml numa seringa pré-cheia de utilização única, de vidro tipo I, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27.

A proteção da agulha da seringa pré-cheia é feita de borracha seca natural (um derivado do látex, ver secção 4.4).

Embalagem de uma seringa pré-cheia.

#### Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução de um ml numa caneta pré-cheia de utilização única, de vidro tipo I, com uma agulha de aço inoxidável de calibre 27.

A proteção da agulha da caneta pré-cheia é feita de borracha seca natural (um derivado do látex, ver secção 4.4).

Embalagens de uma, duas, três canetas pré-cheias ou embalagens multidose com 6 (3 embalagens de 2) canetas pré-cheias.

#### Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

Solução de 3,5 ml num cartucho de utilização única, fabricado com polímero de olefina cíclica com septo de elastómero e pistão como materiais em contacto com o produto, e uma tampa de resina. O cartucho pré-cheio é montado com um dispositivo de parafuso telescópico. O cartucho final é embalado juntamente com um dispositivo de administração. A parte do dispositivo de administração por onde passa a solução é de aço inoxidável e de cloreto de polivinilo sem PVC, com agulha de aço inoxidável de calibre 29. O dispositivo de administração contém baterias de óxido de prata/zinco e inclui um sistema adesivo feito de fita de poliéster com um adesivo de acrilato. O dispositivo de administração foi projetado para ser utilizado somente com o cartucho pré-cheio de 3,5 ml.

Embalagens de um cartucho/mini-doseador automático ou embalagem multidose de três (3x1) cartuchos/mini-doseadores automáticos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Antes da administração, a solução deve ser inspecionada. A solução não deve ser injetada se contiver partículas ou se estiver turva ou descolorada. Para evitar desconforto no local de injeção, o medicamento deve atingir a temperatura ambiente (até 25°C) antes de injetar. Deve ser injetado o conteúdo total.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/15/1016/001 - 1 seringa pré-cheia

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/15/1016/002 - 1 caneta pré-cheia

EU/1/15/1016/003 - 2 canetas pré-cheias

EU/1/15/1016/004 - 3 canetas pré-cheias

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) canetas pré-cheias (embalagem multidose)

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho

EU/1/15/1016/006 - 1 cartucho com um mini-doseador automático

EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) cartuchos com mini-doseadores automáticos (embalagem multidose)

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de julho de 2015

Data da última renovação: 14 de abril de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

#### **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DA SERINGA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.  
1 seringa pré-cheia.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém látex, consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 140 mg seringa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER COM SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 140 mg solução injetável  
evolocumab

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Repatha 140 mg injetável  
evolocumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 caneta pré-cheia (SureClick).

2 canetas pré-cheias (SureClick).

3 canetas pré-cheias (SureClick).

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém látex, consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 140 mg caneta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MULTIDOSE (com “blue box”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

Embalagem multidoso: 6 (3 embalagens de 2) canetas pré-cheias (SureClick).

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém látex, consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 140 mg caneta

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MULTIDOSE (sem “blue box”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

2 canetas pré-cheias (SureClick). Os componentes da embalagem multidose não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Contém látex, consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 140 mg caneta

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Repatha 140 mg injetável  
evolocumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO MINI-DOSEADOR AUTOMÁTICO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cartucho contém 420 mg de evolocumab em 3,5 ml de solução (120 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 cartucho e mini-doseador automático.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 420 mg cartucho

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MULTIDOSE (com “blue box”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cartucho contém 420 mg de evolocumab em 3,5 ml de solução (120 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

Embalagem multidoso: 3 (3 embalagens de 1) cartuchos e mini-doseadores automáticos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 420 mg cartucho

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA DA EMBALAGEM MULTIDOSE (sem “blue box”)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repatha 420 mg solução injetável em cartucho  
evolocumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cartucho contém 420 mg de evolocumab em 3,5 ml de solução (120 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável.

1 cartucho e mini-doseador automático. Os componentes da embalagem multidose não podem ser vendidos separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para administração subcutânea.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1016/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

repatha 420 mg cartucho

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO CARTUCHO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Repatha 420 mg injetável  
evolocumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3,5 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Repatha 140 mg solução injetável em seringa pré-cheia evolocumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- As advertências e instruções deste documento destinam-se à pessoa que utiliza o medicamento. Se for um dos pais ou o prestador de cuidados responsável pela administração do medicamento a outra pessoa, por exemplo, uma criança, terá de utilizar as informações em conformidade.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Repatha e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha
3. Como utilizar Repatha
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Repatha
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Repatha e para que é utilizado**

##### **O que é Repatha e como funciona**

Repatha é um medicamento que diminui os níveis do “mau” colesterol, um tipo de gordura, no sangue.

Repatha contém a substância ativa evolocumab, um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada, desenhada para se ligar a uma substância específica no corpo). Evolocumab está concebido para se ligar a uma substância denominada PCSK9 que afeta a capacidade do fígado de captar o colesterol. Ao ligar-se, e removendo o PCSK9, o medicamento aumenta a quantidade de colesterol que é captado no fígado e baixa assim o nível de colesterol no sangue.

##### **Para que é utilizado Repatha**

Repatha é utilizado adicionalmente à sua dieta para baixar o colesterol se:

- for um adulto com um nível elevado de colesterol no sangue (hipercolesterolemia primária [familiar heterozigótica e não familiar] ou dislipidemia mista). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.
- for uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol no sangue devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou HFHe). É administrado isolado ou juntamente com outros medicamentos para baixar o colesterol.

- for um adulto ou uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol no sangue devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar homocigótica ou HFHo). É administrado juntamente outros medicamentos para baixar o colesterol
- um adulto com valores elevados de colesterol no seu sangue e com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.

Repatha é utilizado em doentes que não conseguem controlar os seus níveis de colesterol apenas com uma dieta para baixar os níveis de colesterol. Deve continuar a sua dieta para baixar os níveis de colesterol enquanto estiver a utilizar este medicamento. Repatha pode ajudar a prevenir o ataque cardíaco, o acidente vascular cerebral (AVC) e certos procedimentos cardíacos para restabelecer o fluxo sanguíneo devido à acumulação de gorduras depositadas nas suas artérias (também conhecida por doença cardiovascular aterosclerótica).

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha**

**Não utilize Repatha** se tem alergia ao evolocumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Repatha se tem doença hepática.

A proteção da agulha da seringa de vidro pré-cheia é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas graves.

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o seu médico ou farmacêutico deve registar o nome e o número de lote do medicamento que lhe foi administrado no seu processo clínico. Também poderá querer tomar nota destes dados no caso destas informações lhe serem solicitadas no futuro.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Repatha foi estudada em crianças com 10 anos de idade ou mais em tratamento para hipercolesterolemia familiar heterocigótica ou homocigótica.

A utilização de Repatha não foi estudada em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Repatha**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Repatha não foi testado em mulheres grávidas. Não é conhecido se Repatha poderá ser prejudicial para o feto.

Não é conhecido se Repatha pode ser excretado no leite humano.

É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar Repatha, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Repatha para a mãe.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O efeito de Repatha na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas é nulo ou desprezável.

### **Repatha contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Repatha**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada depende de doenças subjacentes:

- para adultos com hipercolesterolemia primária e para a dislipidemia mista a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.
- para crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês.
- para adultos ou crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica a dose inicial recomendada é de 420 mg administrado uma vez por mês. Após 12 semanas o seu médico poderá decidir aumentar a dose para 420 mg a cada duas semanas. Se também estiver a fazer aférese, um procedimento semelhante à diálise em que o colesterol ou outras gorduras são removidas do sangue, o seu médico poderá decidir iniciar o seu tratamento na dose de 420 mg a cada duas semanas para coincidir com o seu tratamento de aférese.
- para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos) a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.

Repatha é administrado sob a forma de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).

Se o seu médico prescrever uma dose de 420 mg deverá utilizar três seringas pré-cheias porque cada seringa apenas contém 140 mg de medicamento. Após alcançar a temperatura ambiente, todas as injeções devem ser administradas num período de 30 minutos.

Se o seu médico decidir que a injeção de Repatha pode ser administrada por si ou por um cuidador, você ou o seu cuidador deverão receber formação para preparar e administrar corretamente Repatha. Não tente injetar Repatha até que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como fazer.

Consulte as “Instruções de Utilização” detalhadas no final deste folheto sobre a forma de conservar, preparar, e administrar as injeções de Repatha em casa.

Antes de iniciar o tratamento com Repatha, deverá estar a fazer uma dieta para baixar o colesterol. Deve manter esta dieta para baixar o colesterol enquanto estiver a utilizar Repatha.

Se o seu médico lhe tiver prescrito Repatha juntamente com outro medicamento para baixar o colesterol siga as instruções que o seu médico lhe deu para tomar estes medicamentos em conjunto. Neste caso, leia também as instruções sobre posologia no folheto informativo desse medicamento específico.

## **Se utilizar mais Repatha do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

## **Caso se tenha esquecido de utilizar Repatha**

Administre Repatha logo que possa após a dose que se esqueceu de utilizar. Em seguida, contacte o seu médico que lhe dirá para quando deverá agendar a dose seguinte, e siga o novo agendamento exatamente como o seu médico lhe disser.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Gripe (temperatura elevada, dores de garganta, nariz a pingar, tosse e calafrios)
- Constipação, tal como nariz a pingar, dores de garganta ou infeções sinusais (nasofaringite ou infeções do trato respiratório superior)
- Enjoo (náuseas)
- Dor nas costas
- Dores nas articulações (artralgia)
- Dor muscular
- Reações no local da injeção, tais como pisaduras, vermelhidão, hemorragia, dor ou inchaço
- Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas
- Dor de cabeça

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Urticária, inchaços vermelhos na pele que provocam comichão
- Sintomas gripais

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Inchaço da cara, boca, língua ou garganta (angioedema)

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Repatha**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Antes da injeção, a seringa pré-cheia pode ser deixada fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 25°C), tornando a injeção mais confortável. Após ser retirado do frigorífico, Repatha pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) na embalagem de origem e deverá ser utilizado no prazo de 1 mês.

Não utilize o medicamento se notar que está descolorado ou que contém grandes fragmentos, flocos ou partículas de cor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Repatha**

- A substância ativa é o evolocumab. Cada seringa pré-cheia contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.
- Os outros componentes são prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Repatha e conteúdo da embalagem**

Repatha é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarelada e praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém uma seringa pré-cheia de utilização única.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

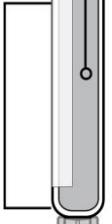
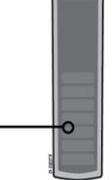
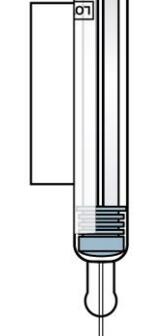
**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Instruções de utilização:  
Seringa pré-cheia para uma única utilização de Repatha

### Guia de componentes

Antes de utilizar	Depois de utilizar
<p>Haste do êmbolo</p>  <p>Medicamento</p>  <p>Corpo da seringa</p>  <p>Tampa cinzenta da agulha colocada</p>	<p>Êmbolo usado</p>  <p>Corpo da seringa usada</p>  <p>Agulha usada</p>  <p>Tampa cinzenta retirada da agulha</p> 



A agulha está recolhida.

### Importante

**Antes de utilizar a seringa pré-cheia de utilização única de Repatha leia esta importante informação:**

- **Não** congele a seringa pré-cheia de Repatha nem utilize uma que tenha sido congelada.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia de Repatha se a embalagem estiver aberta ou danificada.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia de Repatha se esta tiver caído sobre uma superfície dura. Parte da seringa poderá estar partida mesmo que não consiga ver a fenda. Utilize uma nova seringa pré-cheia de Repatha.
- **Não** retire a tampa cinzenta da agulha da seringa pré-cheia de Repatha até estar preparado para administrar a injeção.

### Passo 1: Preparação

**A** **Retire a embalagem com a seringa pré-cheia de Repatha do frigorífico e aguarde 30 minutos.**

Aguarde pelo menos 30 minutos para que a seringa pré-cheia na embalagem atinja a temperatura ambiente de forma natural antes de administrar a injeção.

Confirme que o nome Repatha aparece no rótulo da embalagem.

- **Não** tente aquecer a seringa pré-cheia de Repatha com a ajuda de uma fonte de calor, por exemplo, água quente ou o micro-ondas.
- **Não** deixe a seringa pré-cheia de Repatha exposta à luz solar direta.
- **Não** agite a seringa pré-cheia de Repatha.

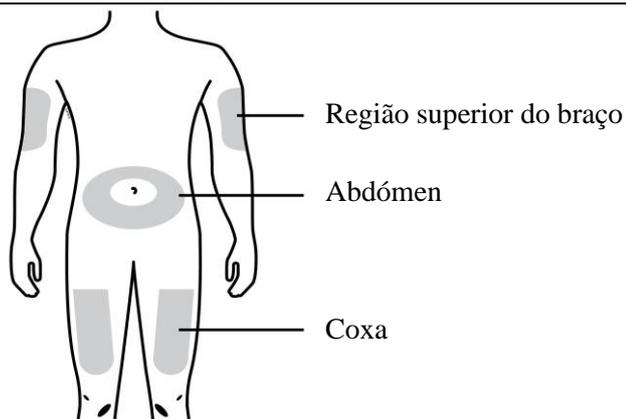
**B** **Junte todos os materiais necessários à injeção.**

Lave bem as mãos com água e sabão.

**Numa superfície de trabalho plana, limpa e bem iluminada, coloque:**

- Uma seringa pré-cheia de Repatha na sua embalagem.
- Toalhetes embebidos em álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Adesivo.
- Contentor para eliminação de objetos cortantes.
- **Não** utilize se a data de validade na embalagem da seringa pré-cheia de Repatha estiver ultrapassada.

**C** Escolha o local da injeção.



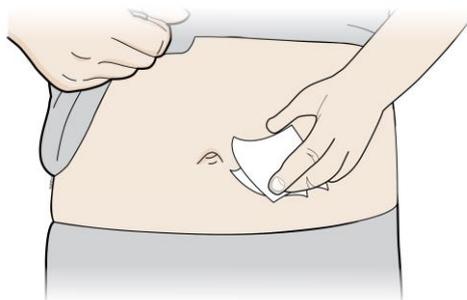
**Pode administrar:**

- Na coxa.
- No abdómen, exceto nos 5 centímetros em redor do umbigo.
- Na área externa da região superior do braço (apenas se for outra pessoa a administrar a injeção).
- **Não** opte por uma área onde a pele esteja sensível, com lesões, avermelhada ou dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.



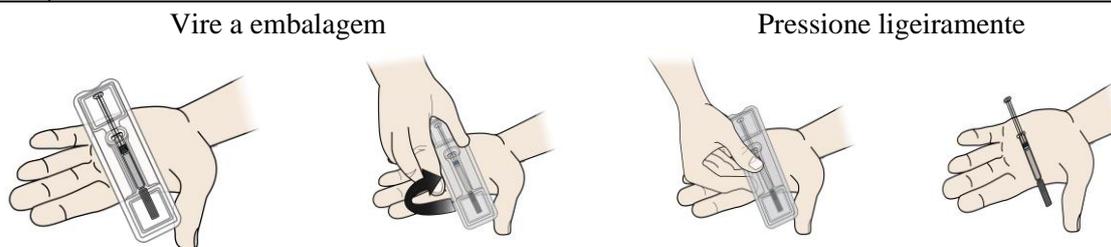
Cada vez que administrar uma injeção escolha um local diferente. Se necessitar de utilizar a mesma zona certifique-se apenas de que o local não é o mesmo que utilizou da vez anterior.

**D** Limpe o local da injeção.



Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Antes de administrar a injeção deixe a pele secar.

- **Não** toque nesta área de pele antes de administrar a injeção.

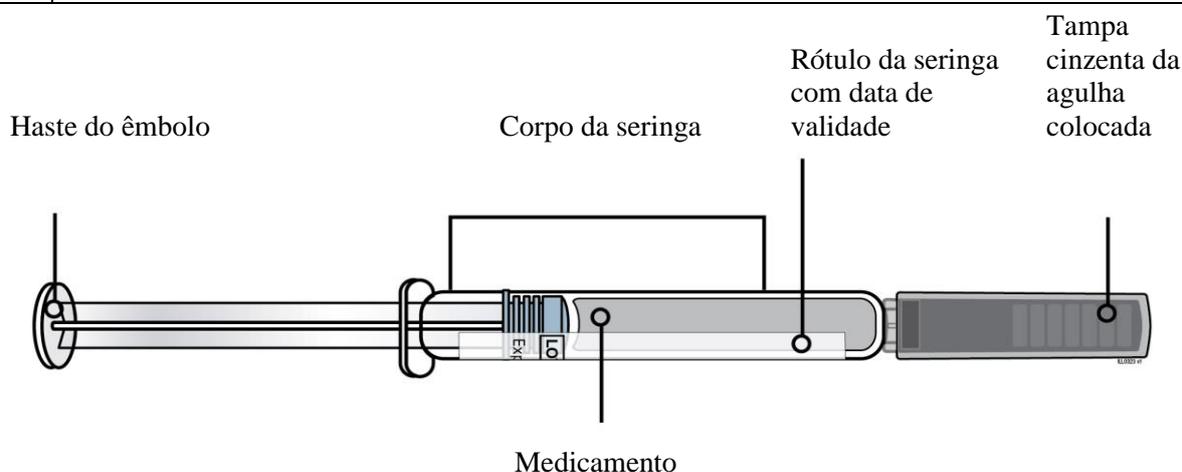
**E Retire a seringa pré-cheia da embalagem.**

Para retirar:

- Retire o papel da embalagem.
- Coloque a embalagem na sua mão.
- Vire a embalagem e pressione ligeiramente o centro das costas da embalagem para que a seringa caia na palma da sua mão.
- Se a seringa pré-cheia não se soltar da embalagem pressione ligeiramente a parte posterior da embalagem.
- **Não** agarre nem puxe a seringa pré-cheia pela haste do êmbolo ou pela tampa cinzenta da agulha, pois poderá danificar a seringa.
- **Não** retire a tampa cinzenta da agulha da seringa pré-cheia até estar preparado para administrar a injeção.



Segure sempre a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa.

**F Inspeção o medicamento e a seringa.**

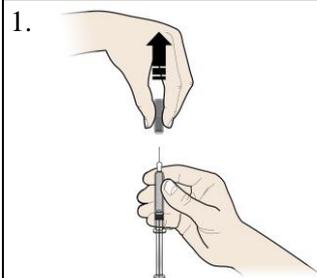
**Segure sempre a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa.**

**Confirme que:**

- No rótulo da seringa pré-cheia aparece o nome Repatha.
- O medicamento na seringa pré-cheia está límpido e incolor a ligeiramente amarelado.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se qualquer parte da seringa pré-cheia parecer rachada ou partida.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se faltar a tampa cinzenta da agulha ou não estiver fixada de forma segura.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se o medicamento estiver descolorado ou tiver grandes fragmentos, flocos ou partículas de cor.
- **Não** utilize a seringa pré-cheia se a data de validade na seringa pré-cheia estiver ultrapassada.

### Passo 2: Prepare-se

**A** Com cuidado, retire a tampa cinzenta da agulha puxando-a diretamente para longe de si. Não tire a tampa cinzenta da agulha por mais de 5 minutos. Isto pode secar o medicamento.



É normal ver uma gota de medicamento na ponta da agulha.



Coloque imediatamente a tampa no contentor para eliminação de objetos cortantes.

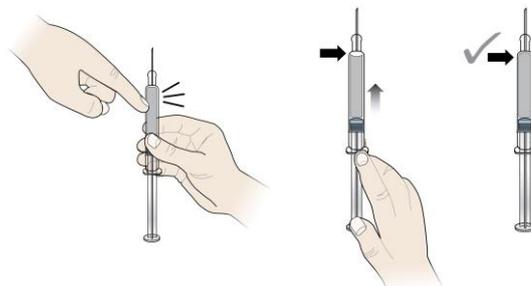
- Não torça nem dobre a tampa cinzenta da agulha. Isto pode danificar a agulha.
- Não volte a colocar a tampa cinzenta da agulha na seringa pré-cheia.

**B** Retire a bolha/espço de ar.

A seringa pré-cheia de Repatha poderá apresentar uma bolha/espço de ar.

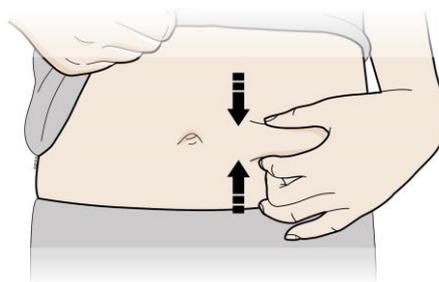
**Caso note uma bolha/espço de ar:**

- Segure na seringa pré-cheia com a agulha para cima.
- Com cuidado, bata levemente no corpo da seringa com os dedos até que a bolha/espço de ar se mova para a parte superior da seringa.
- Lentamente e com cuidado empurre a haste do êmbolo para eliminar o ar da seringa pré-cheia. Tenha muito cuidado para não eliminar medicamento.



- Não bata na agulha da seringa.

**C** FORME UMA PREGA DE PELE no local da injeção para criar uma superfície firme.



Forme uma prega de pele firme entre o polegar e os restantes dedos, criando uma área de cerca de 5 centímetros de largura.



É importante que conserve a pele apertada enquanto fizer a administração.

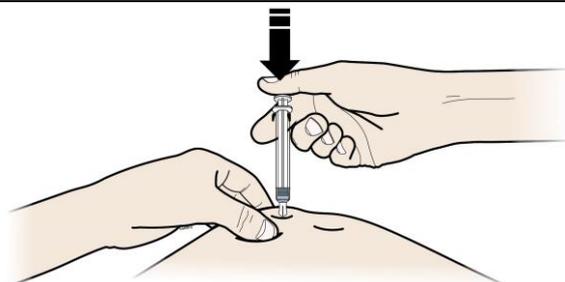
### Passo 3: Injetar

**A** Segure a **PREGA DE PELE**. Introduza a agulha na pele num ângulo de 45 a 90 graus.

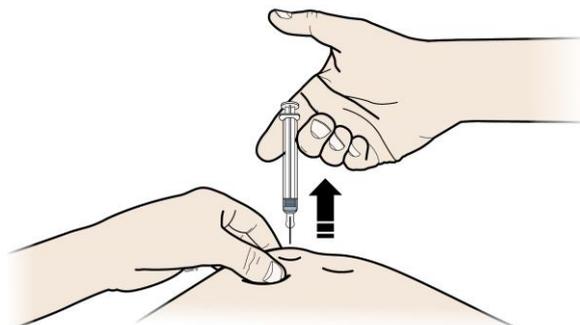


- Não coloque o dedo na haste do êmbolo ao introduzir a agulha.

**B** Com uma pressão lenta e constante, **EMPURRE** a haste do êmbolo até que a seringa esteja vazia.



**C** Quando tiver terminado, **LIBERTE** o polegar e retire a seringa da pele com cuidado.



- Não volte a colocar a tampa cinzenta da agulha na seringa já usada.

#### Passo 4: Terminar

##### **A** Coloque de imediato a seringa usada num contentor para eliminação de objetos cortantes.



Fale com o seu prestador de cuidados de saúde acerca da correta eliminação de resíduos. Poderão existir regras locais para a sua eliminação.

- **Não** volte a utilizar a seringa usada.
- **Não** use restos do medicamento que possam ter ficado na seringa usada.
- **Não** recicle a seringa nem o contentor para eliminação de objetos cortantes e não os coloque no lixo doméstico.



Conserve a seringa usada e o contentor de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

##### **B** Examine o local da injeção.

Se tiver sangue, pressione uma bola de algodão ou uma gaze no local da injeção. Se necessário, coloque um adesivo.

- **Não** friccione o local da injeção.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Repatha 140 mg solução injetável em caneta pré-cheia evolocumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- As advertências e instruções deste documento destinam-se à pessoa que utiliza o medicamento. Se for um dos pais ou o prestador de cuidados responsável pela administração do medicamento a outra pessoa, por exemplo, uma criança, terá de utilizar as informações em conformidade.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Repatha e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha
3. Como utilizar Repatha
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Repatha
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Repatha e para que é utilizado**

##### **O que é Repatha e como funciona**

Repatha é um medicamento que diminui os níveis do “mau” colesterol, um tipo de gordura, no sangue.

Repatha contém a substância ativa evolocumab, um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada, desenhada para se ligar a uma substância específica no corpo). Evolocumab está concebido para se ligar a uma substância denominada PCSK9 que afeta a capacidade do fígado de captar o colesterol. Ao ligar-se, e removendo o PCSK9, o medicamento aumenta a quantidade de colesterol que é captado no fígado e baixa assim o nível de colesterol no sangue.

##### **Para que é utilizado Repatha**

Repatha é utilizado adicionalmente à sua dieta para baixar o colesterol se:

- for um adulto com um nível elevado de colesterol no sangue (hipercolesterolemia primária [familiar heterozigótica e não familiar] ou dislipidemia mista). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.
- for uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol no sangue devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou HFHe). É administrado isolado ou juntamente com outros medicamentos para baixar o colesterol.
- for um adulto ou uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar homozigótica ou HFHo). É administrado juntamente com outros medicamentos para baixar o colesterol.

- um adulto com valores elevados de colesterol no seu sangue e com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.

Repatha é utilizado em doentes que não conseguem controlar os seus níveis de colesterol apenas com uma dieta para baixar os níveis de colesterol. Deve continuar a sua dieta para baixar os níveis de colesterol enquanto estiver a utilizar este medicamento. Repatha pode ajudar a prevenir o ataque cardíaco, o acidente vascular cerebral (AVC) e certos procedimentos cardíacos para restabelecer o fluxo sanguíneo devido à acumulação de gorduras depositadas nas suas artérias (também conhecida por doença cardiovascular aterosclerótica).

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha**

**Não utilize Repatha** se tem alergia ao evolocumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Repatha se tem doença hepática.

A proteção da agulha da caneta de vidro pré-cheia é feita de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas graves.

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o seu médico ou farmacêutico deve registar o nome e o número de lote do medicamento que lhe foi administrado no seu processo clínico. Também poderá querer tomar nota destes dados no caso destas informações lhe serem solicitadas no futuro.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Repatha foi estudada em crianças com 10 anos de idade ou mais em tratamento para hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou homozigótica.

A utilização de Repatha não foi estudada em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Repatha**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Repatha não foi testado em mulheres grávidas. Não é conhecido se Repatha poderá ser prejudicial para o feto.

Não é conhecido se Repatha pode ser excretado no leite humano.

É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar Repatha, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Repatha para a mãe.

## Condução de veículos e utilização de máquinas

O efeito de Repatha na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas é nulo ou desprezável.

## Repatha contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 3. Como utilizar Repatha

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada depende de doenças subjacentes:

- para adultos com hipercolesterolemia primária e para a dislipidemia mista a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.
- para crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês.
- para adultos ou crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica a dose inicial recomendada é de 420 mg administrado uma vez por mês. Após 12 semanas o seu médico poderá decidir aumentar a dose para 420 mg a cada duas semanas. Se também estiver a fazer aférese, um procedimento semelhante à diálise em que o colesterol ou outras gorduras são removidas do sangue, o seu médico poderá decidir iniciar o seu tratamento na dose de 420 mg a cada duas semanas para coincidir com o seu tratamento de aférese.
- para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos) a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.

Repatha é administrado sob a forma de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).

Se o seu médico prescrever uma dose de 420 mg deverá utilizar três canetas pré-cheias porque cada caneta pré-cheia apenas contém 140 mg de medicamento. Após alcançar a temperatura ambiente, todas as injeções devem ser administradas num período de 30 minutos.

Se o seu médico decidir que a injeção de Repatha pode ser administrada por si ou por um cuidador, você ou o seu cuidador deverão receber formação para preparar e administrar corretamente Repatha. Não tente injetar Repatha até que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como fazer.

Consulte as “Instruções de Utilização” detalhadas no final deste folheto sobre a forma de conservar, preparar, e administrar as injeções de Repatha em casa. Se estiver a utilizar a caneta pré-cheia, **encoste a extremidade correta (amarela) da caneta na pele antes de administrar a injeção.**

Antes de iniciar o tratamento com Repatha, deverá estar a fazer uma dieta para baixar o colesterol. Deve manter esta dieta para baixar o colesterol enquanto estiver a utilizar Repatha.

Se o seu médico lhe tiver prescrito Repatha juntamente com outro medicamento para baixar o colesterol siga as instruções que o seu médico lhe deu para tomar estes medicamentos em conjunto. Neste caso, leia também as instruções sobre posologia no folheto informativo desse medicamento específico.

## Se utilizar mais Repatha do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

## Caso se tenha esquecido de utilizar Repatha

Administre Repatha logo que possa após a dose que se esqueceu de utilizar. Em seguida, contacte o seu médico que lhe dirá para quando deverá agendar a dose seguinte, e siga o novo agendamento exatamente como o seu médico lhe disser.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Gripe (temperatura elevada, dores de garganta, nariz a pingar, tosse e calafrios)
- Constipação, tal como nariz a pingar, dores de garganta ou infeções sinusais (nasofaringite ou infeções do trato respiratório superior)
- Enjoo (náuseas)
- Dor nas costas
- Dores nas articulações (artralgia)
- Dor muscular
- Reações no local da injeção, tais como pisaduras, vermelhidão, hemorragia, dor ou inchaço
- Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas
- Dor de cabeça

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Urticária, inchaços vermelhos na pele que provocam comichão
- Sintomas gripais

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Inchaço da cara, boca, língua ou garganta (angioedema)

### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### 5. Como conservar Repatha

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Antes da injeção, a caneta pré-cheia pode ser deixada fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 25°C), tornando a injeção mais confortável. Após ser retirado do frigorífico, Repatha pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) na embalagem de origem e deverá ser utilizado no prazo de 1 mês.

Não utilize o medicamento se notar que está descolorado ou que contém grandes fragmentos, flocos ou partículas de cor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Repatha**

- A substância ativa é o evolocumab. Cada caneta pré-cheia (SureClick) contém 140 mg de evolocumab em 1 ml de solução.
- Os outros componentes são prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Repatha e conteúdo da embalagem**

Repatha é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarelada e praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém uma, duas, três ou seis canetas pré-cheias SureClick.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Instruções de utilização:  
Caneta pré-cheia (SureClick) para utilização única de Repatha

### Guia de componentes

#### Antes de utilizar

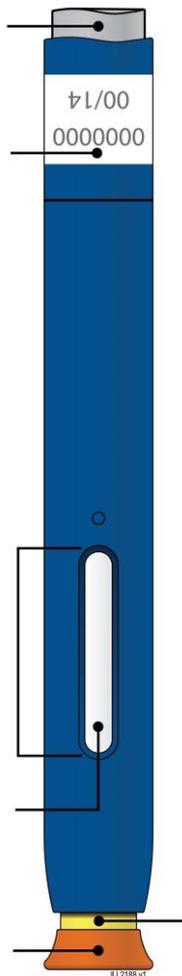
Botão  
cinzento de  
início

Prazo de  
validade

Janela

Medicamento

Tampa laranja  
colocada



Proteção  
amarela de  
segurança  
(agulha  
recolhida)

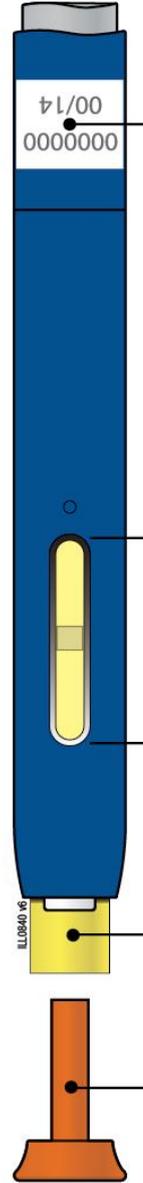
#### Depois de utilizar

Prazo de  
validade

Janela amarela  
(injeção  
concluída)

Proteção amarela  
de segurança  
(agulha  
recolhida)

Tampa laranja  
retirada



**Importante: A agulha está recolhida na proteção amarela de segurança.**

### Importante

#### Antes de utilizar a caneta pré-cheia de Repatha leia esta importante informação:

- **Não** congele a caneta pré-cheia de Repatha nem utilize uma que tenha sido congelada.
- **Não** retire a tampa laranja da caneta pré-cheia de Repatha até estar preparado para administrar a injeção.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia de Repatha se esta tiver caído sobre uma superfície dura. Parte da caneta pré-cheia de Repatha poderá estar partida mesmo que não consiga ver a fenda.

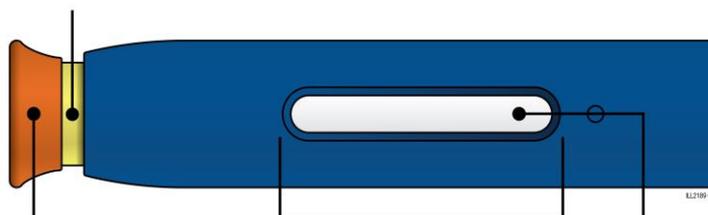
### Passo 1: Preparação

#### A Retire uma caneta pré-cheia de Repatha da embalagem.

1. Com cuidado, retire a caneta pré-cheia da caixa.
2. Volte a colocar no frigorífico a embalagem de origem com as canetas pré-cheias não utilizadas.
3. Aguarde pelo menos 30 minutos até que a caneta pré-cheia atinja a temperatura ambiente de forma natural antes de administrar a injeção.
  - **Não** tente aquecer a caneta pré-cheia com a ajuda de uma fonte de calor, por exemplo, água quente ou o micro-ondas.
  - **Não** deixe a caneta pré-cheia exposta à luz solar direta.
  - **Não** agite a caneta pré-cheia.
  - **Não** retire ainda a tampa laranja da caneta pré-cheia.

#### B Inspecione a caneta pré-cheia de Repatha.

Proteção amarela de segurança  
(agulha recolhida)



Tampa laranja colocada

Janela

Medicamento

**Certifique-se de que o medicamento que vê na janela está límpido e incolor a ligeiramente amarelado.**

**Verifique a data de validade.**

- **Não** utilize a caneta pré-cheia se o medicamento estiver turvo ou descolorado ou se tiver grandes fragmentos, flocos ou partículas.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se alguma parte lhe parecer rachada ou partida.
- **Não** utilize se a caneta pré-cheia tiver caído.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se faltar a tampa laranja ou não estiver fixada de forma segura.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se a data de validade estiver ultrapassada.

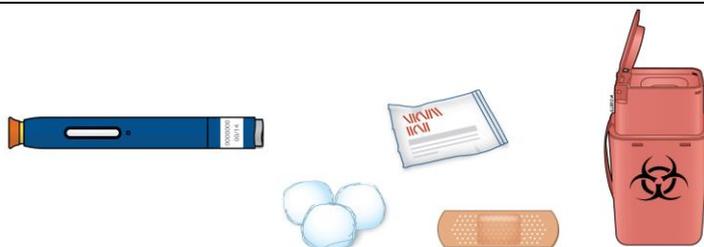
Em qualquer um dos casos, utilize uma nova caneta pré-cheia.

**C** Junte todos os materiais necessários à injeção.

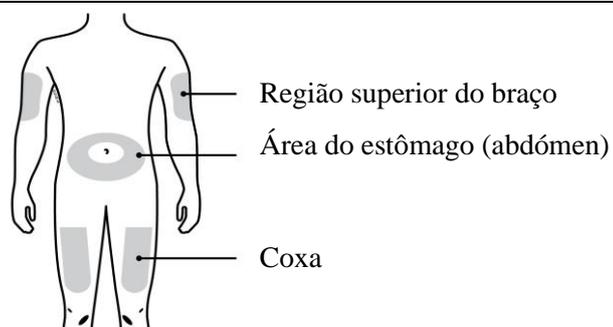
Lave bem as mãos com água e sabão.

Numa superfície de trabalho limpa e bem iluminada, coloque:

- Uma nova caneta pré-cheia.
- Toalhetes embebidos em álcool.
- Bola de algodão ou gaze.
- Adesivo.
- Contendor para eliminação de objetos cortantes.



**D** Prepare e limpe o local da injeção.



**Utilize apenas estes locais de injeção:**

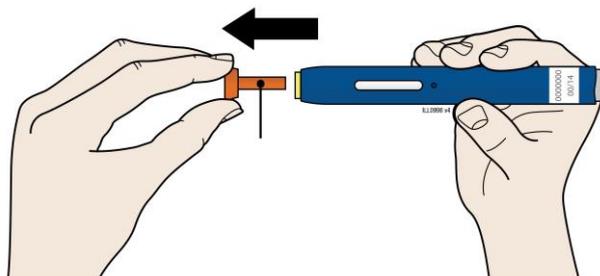
- Na coxa.
- Na área do estômago (abdômen), exceto a 5 centímetros da área em redor do seu umbigo.
- Na área externa da região superior do braço (apenas se for outra pessoa a administrar a injeção).

Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe a pele secar.

- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.
- Cada vez que administrar uma injeção escolha um local diferente. Se necessitar de utilizar a mesma zona certifique-se apenas de que o local não é o mesmo que utilizou da vez anterior.
- **Não** opte por uma área onde a pele esteja sensível, com lesões, avermelhada ou dura. Evite injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

## Passo 2: Prepare-se

**A** Retire a tampa laranja apenas quando estiver pronto para administrar a injeção. **Não** tire a tampa laranja por mais de **5 minutos**. Isto pode secar o medicamento.



Tampa laranja

É normal ver uma gota de líquido no final da agulha ou da proteção amarela de segurança.

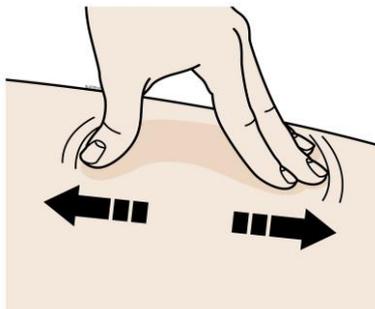
- **Não** torça, dobre ou agite a tampa laranja.
- **Não** volte a colocar a tampa laranja na caneta pré-cheia.
- **Não** ponha os dedos na proteção amarela de segurança.

**Importante:** **Não** retire a tampa laranja da caneta pré-cheia até estar pronto para administrar a injeção.

Se não conseguir injetar, contacte o seu prestador de cuidados de saúde.

**B** Crie uma superfície firme no local de injeção selecionado (coxa, estômago ou áreas externas da região superior do braço), utilizando o método para esticar ou o método para formar uma prega de pele.

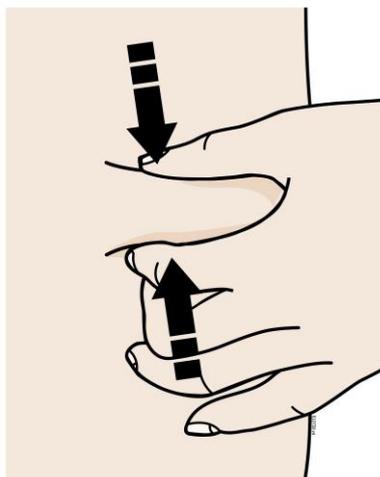
**Método para esticar**



Estique firmemente a pele, movendo o polegar e os restantes dedos em direções opostas, criando uma área de cerca de 5 centímetros de largura.

**OU**

**Método para formar uma prega de pele**



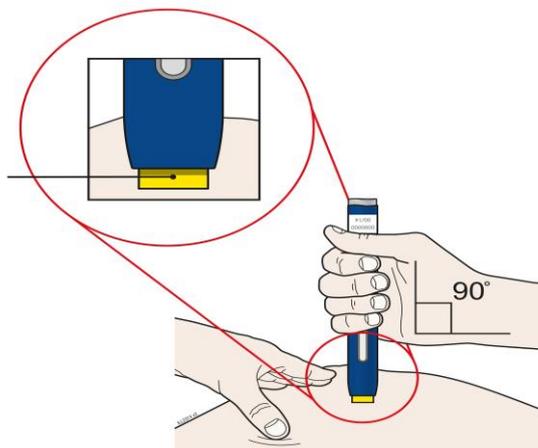
Forme uma prega de pele firme entre o polegar e os restantes dedos, criando uma área de cerca de 5 centímetros de largura.

**Importante:** É importante que a pele se mantenha esticada ou em prega enquanto a injeção é administrada.

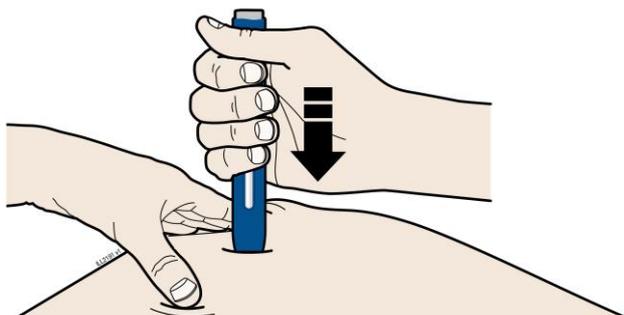
### Passo 3: Injetar

- A** Continue a segurar na pele esticada ou em prega. Com a tampa laranja retirada, **coloque** a proteção amarela de segurança na sua pele num ângulo de 90 graus. A **agulha está recolhida** na proteção amarela de segurança. **Não** toque ainda no botão cinzento de início.

Proteção amarela de segurança  
(agulha recolhida)



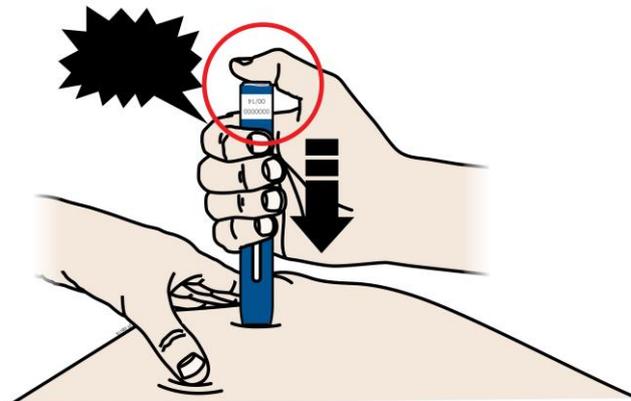
- B** Com firmeza, **empurre** a caneta pré-cheia contra a pele até que esta pare de se mover.



**Importante:** Deve empurrar totalmente mas **não** toque no botão cinzento de início até estar pronto para fazer a administração.

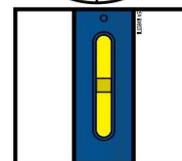
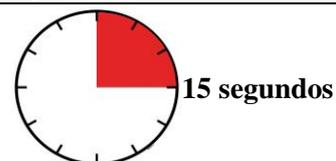
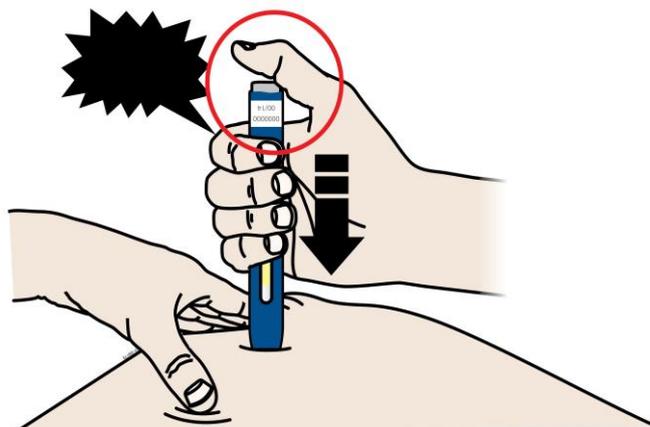
- C** Quando estiver pronto para fazer a administração, **pressione** o botão cinzento de início. Ouvirá um **estalido**

“estalido”

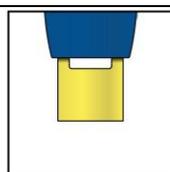


**D** Continue a **empurrar** contra a pele. **Levante** então o polegar enquanto continua a segurar na caneta pré-cheia na sua pele. A injeção poderá demorar cerca de 15 segundos.

“estalido”



Quando a injeção estiver concluída, a janela passa de límpida a amarela. Poderá ouvir um segundo estalido.



**NOTA:** Após retirar a caneta pré-cheia da pele a agulha fica automaticamente coberta.

#### Passo 4: Terminar

**A** Coloque a caneta pré-cheia e a tampa laranja usadas num contentor de objetos cortantes.



Coloque a caneta pré-cheia e a tampa laranja no contentor para eliminação de objetos cortantes.

Fale com o seu prestador de cuidados de saúde acerca da correta eliminação de resíduos. Poderão existir regras locais para a sua eliminação.

Mantenha a caneta pré-cheia e o contentor para eliminação de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.

- **Não** reutilize a caneta pré-cheia.
- **Não** volte a tapar a caneta pré-cheia nem ponha os dedos na proteção amarela de segurança.
- **Não** recicle a caneta pré-cheia ou o contentor para eliminação de objetos cortantes nem os elimine no lixo doméstico.

**B** Examine o local da injeção.

Se tiver sangue, pressione uma bola de algodão ou uma gaze no local da injeção. **Não** fricção o local da injeção. Se necessário, coloque um adesivo.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Repatha 420 mg solução injetável em cartucho evolocumab**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- As advertências e instruções deste documento destinam-se à pessoa que utiliza o medicamento. Se for um dos pais ou o prestador de cuidados responsável pela administração do medicamento a outra pessoa, por exemplo, uma criança, terá de utilizar as informações em conformidade.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Repatha e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha
3. Como utilizar Repatha
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Repatha
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Repatha e para que é utilizado**

##### **O que é Repatha e como funciona**

Repatha é um medicamento que diminui os níveis do “mau” colesterol, um tipo de gordura, no sangue.

Repatha contém a substância ativa evolocumab, um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína especializada, desenhada para se ligar a uma substância específica no corpo). Evolocumab está concebido para se ligar a uma substância denominada PCSK9 que afeta a capacidade do fígado de captar o colesterol. Ao ligar-se, e removendo o PCSK9, o medicamento aumenta a quantidade de colesterol que é captado no fígado e baixa assim o nível de colesterol no sangue.

##### **Para que é utilizado Repatha**

Repatha é utilizado adicionalmente à sua dieta para baixar o colesterol se:

- for um adulto com um nível elevado de colesterol no sangue (hipercolesterolemia primária [familiar heterozigótica e não familiar] ou dislipidemia mista). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.
- for uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol no sangue devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou HFHe). É administrado isolado ou juntamente com outros medicamentos para baixar o colesterol.
- for um adulto ou uma criança com 10 anos ou mais e tiver um nível elevado de colesterol devido a uma doença de família (hipercolesterolemia familiar homozigótica ou HFHo). É administrado juntamente com outros medicamentos para baixar o colesterol.

- um adulto com valores elevados de colesterol no seu sangue e com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos). É administrado:
  - juntamente com uma estatina ou outro medicamento para baixar o colesterol, se a dose máxima de uma estatina não baixar suficientemente os níveis de colesterol.
  - isolado ou com outros medicamentos para baixar o colesterol quando as estatinas não atuam bem ou não podem ser utilizadas.

Repatha é utilizado em doentes que não conseguem controlar os seus níveis de colesterol apenas com uma dieta para baixar os níveis de colesterol. Deve continuar a sua dieta para baixar os níveis de colesterol enquanto estiver a utilizar este medicamento. Repatha pode ajudar a prevenir o ataque cardíaco, o acidente vascular cerebral (AVC) e certos procedimentos cardíacos para restabelecer o fluxo sanguíneo devido à acumulação de gorduras depositadas nas suas artérias (também conhecida por doença cardiovascular aterosclerótica).

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar Repatha**

**Não utilize Repatha** se tem alergia ao evolocumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Repatha se tem doença hepática.

De modo a melhorar a rastreabilidade deste medicamento, o seu médico ou farmacêutico deve registar o nome e o número de lote do medicamento que lhe foi administrado no seu processo clínico. Também poderá querer tomar nota destes dados no caso destas informações lhe serem solicitadas no futuro.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização de Repatha foi estudada em crianças com 10 anos de idade ou mais em tratamento para hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou homozigótica.

A utilização de Repatha não foi estudada em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Repatha**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Repatha não foi testado em mulheres grávidas. Não é conhecido se Repatha poderá ser prejudicial para o feto.

Não é conhecido se Repatha pode ser excretado no leite humano.

É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planeia fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar Repatha, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Repatha para a mãe.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

O efeito de Repatha na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas é nulo ou desprezável.

## **Repatha contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como utilizar Repatha**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada depende de doenças subjacentes:

- para adultos com hipercolesterolemia primária e para a dislipidemia mista a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.
- para crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou 420 mg uma vez por mês.
- para adultos ou crianças com 10 anos de idade ou mais com hipercolesterolemia familiar homozigótica a dose inicial recomendada é de 420 mg administrado uma vez por mês. Após 12 semanas o seu médico poderá decidir aumentar a dose para 420 mg a cada duas semanas. Se também estiver a fazer aférese, um procedimento semelhante à diálise em que o colesterol ou outras gorduras são removidas do sangue, o seu médico poderá decidir iniciar o seu tratamento na dose de 420 mg a cada duas semanas para coincidir com o seu tratamento de aférese.
- para adultos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (história de ataque cardíaco, acidente vascular cerebral (AVC) ou problemas nos vasos sanguíneos) a dose é de 140 mg a cada duas semanas ou de 420 mg administrado uma vez por mês.

Repatha é administrado sob a forma de uma injeção debaixo da pele (subcutânea).

Se o seu médico decidir que a injeção de Repatha pode ser administrada por si ou por um cuidador utilizando o mini-doseador automático, você ou o seu cuidador deverão receber formação para preparar e administrar corretamente Repatha. Não tente utilizar o mini-doseador automático até que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham mostrado como fazer. É recomendado que crianças com 10 a 13 anos de idade sejam supervisionadas por um adulto quando estão a utilizar o mini-doseador automático.

Consulte as “Instruções de Utilização” detalhadas no final deste folheto sobre a forma de conservar, preparar, e utilizar o seu mini-doseador automático de Repatha em sua casa.

Antes de iniciar o tratamento com Repatha, deverá estar a fazer uma dieta para baixar o colesterol. Deve manter esta dieta para baixar o colesterol enquanto estiver a utilizar Repatha.

Se o seu médico lhe tiver prescrito Repatha juntamente com outro medicamento para baixar o colesterol siga as instruções que o seu médico lhe deu para tomar estes medicamentos em conjunto. Neste caso, leia também as instruções sobre posologia no folheto informativo desse medicamento específico.

## **Se utilizar mais Repatha do que deveria**

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

## Caso se tenha esquecido de utilizar Repatha

Administre Repatha logo que possa após a dose que se esqueceu de utilizar. Em seguida, contacte o seu médico que lhe dirá para quando deverá agendar a dose seguinte, e siga o novo agendamento exatamente como o seu médico lhe disser.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Gripe (temperatura elevada, dores de garganta, nariz a pingar, tosse e calafrios)
- Constipação, tal como nariz a pingar, dores de garganta ou infeções sinusais (nasofaringite ou infeções do trato respiratório superior)
- Enjoo (náuseas)
- Dor nas costas
- Dores nas articulações (artralgia)
- Dor muscular
- Reações no local da injeção, tais como pisaduras, vermelhidão, hemorragia, dor ou inchaço
- Reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas
- Dor de cabeça

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Urticária, inchaços vermelhos na pele que provocam comichão
- Sintomas gripais

**Raros** (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- Inchaço da cara, boca, língua ou garganta (angioedema)

### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do [sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### 5. Como conservar Repatha

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

O seu medicamento (cartucho e mini-doseador automático) pode ser deixado fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 25°C), antes da injeção. Tal irá tornar a injeção mais confortável. Após ser retirado do frigorífico, Repatha pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) na embalagem de origem e deverá ser utilizado no prazo de 1 mês.

Não utilize o medicamento se notar que está descolorado ou que contém grandes fragmentos, flocos ou partículas de cor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Repatha**

- A substância ativa é o evolocumab. Cada cartucho contém 420 mg de evolocumab em 3,5 ml de solução (120 mg/ml).
- Os outros componentes são prolina, ácido acético glacial, polissorbato 80, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Repatha e conteúdo da embalagem**

Repatha é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarelada e praticamente livre de partículas.

Cada embalagem contém um cartucho de utilização única embalado com um mini-doseador automático de utilização única.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

### **Fabricante**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas  
Tel: +370 5 219 7474

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

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

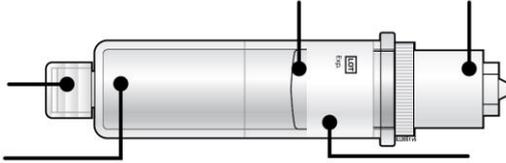
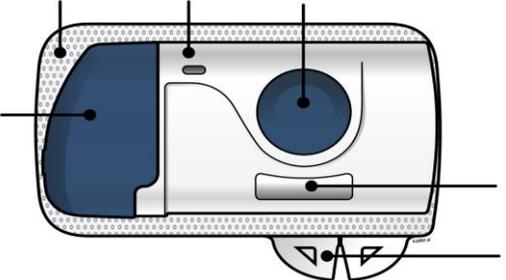
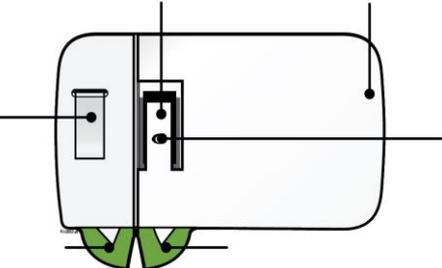
**United Kingdom (Northern Ireland)**  
 Amgen Limited  
 Tel: +44 (0)1223 420305

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções de utilização:  
 Mini-doseador automático e cartucho de Repatha para uma única utilização

<b>Guia de componentes</b>	
<b>Cartucho</b>	
<p>Parte inferior do cartucho</p> <p>Medicamento</p>	<p style="text-align: center;">Êmbolo branco</p> <p style="text-align: right;">Parte superior do cartucho (Não rodar)</p>  <p style="text-align: right;">Rótulo do cartucho</p>
<b>Mini-doseador automático</b>	
<p><b>Parte da frente</b></p> <p>Porta do cartucho (não fechar sem o cartucho)</p>	<p>Adesivo para a pele      Luz indicadora de estado      Botão de início (Não pressionar até estar pronto para injetar)</p>  <p style="text-align: right;">Janela do medicamento Abas para puxar</p>
<p><b>Parte de trás</b></p> <p>Tira da bateria</p> <p>Aba esquerda</p>	<p>Tampa da agulha      Papel adesivo</p>  <p style="text-align: right;">Agulha recolhida (debaixo da tampa) Aba direita</p>
<p><b>Importante:</b> A agulha está recolhida.</p>	

## Importante

**Antes de utilizar o mini-doseador automático e o cartucho para administração de Repatha, leia esta informação importante:**

### Conservação do seu mini-doseador automático e cartucho

- Mantenha o mini-doseador automático e o cartucho fora da vista e do alcance das crianças.
- **Não** conserve o mini-doseador automático e o cartucho em ambientes de calor ou frio extremos. Por exemplo, evite conservá-los no porta-luvas ou no porta-bagagens do seu automóvel. **Não** congelar.

### Utilização do mini-doseador automático e do cartucho

- **Não** agite o mini-doseador automático ou o cartucho.
- **Não** retire o mini-doseador automático e o cartucho da embalagem ou da bandeja até estar pronto para a injeção.
- **Não** toque no botão de início até ter colocado o mini-doseador automático carregado e o cartucho sobre a pele e estar preparado para injetar.
- É recomendada a supervisão por adultos em crianças com 13 anos de idade ou menos enquanto estejam a utilizar o mini-doseador automático e o cartucho.
- Só poderá premir o botão de início uma única vez. Se ocorrer um erro, o mini-doseador automático não poderá ser usado.
- **Não** use o mini-doseador automático e o cartucho se algum deles tiver caído sobre uma superfície dura. Partes do mini-doseador automático e do cartucho poderão estar danificadas mesmo que não consiga ver o dano. Use um novo mini-doseador automático e cartucho.
- **Não** reutilize o mini-doseador automático e o cartucho. O mini-doseador automático e o cartucho são para uma única utilização.
- **Não** deixe que o mini-doseador automático se molhe com água ou com outros líquidos. Este contém componentes eletrónicos que não devem molhar-se.
- O mini-doseador automático de uma única utilização para injeção subcutânea destina-se apenas a ser utilizado com o cartucho.

Em qualquer um dos casos acima referidos, utilize um novo mini-doseador automático e cartucho. Um prestador de cuidados de saúde familiarizado com Repatha deverá ser capaz de responder às suas questões.

### Passo 1: Preparação

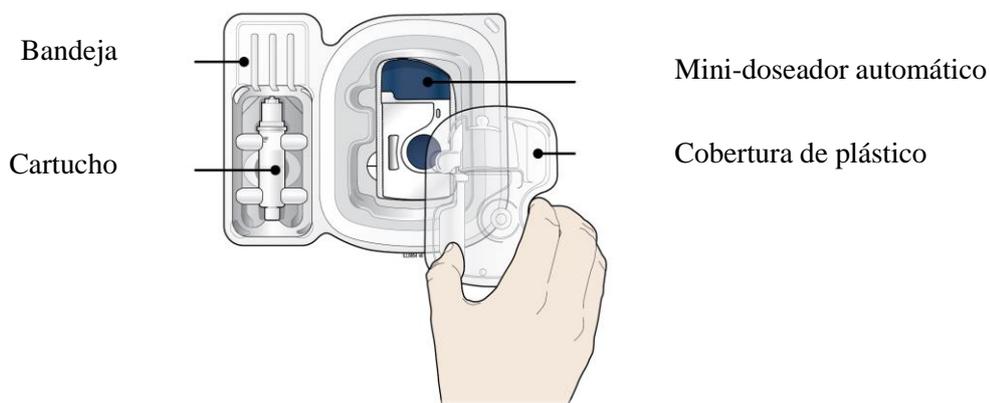
**A** Retire o mini-doseador automático e a embalagem do cartucho do frigorífico. Aguarde 45 minutos.

**Importante:** Aguarde pelo menos 45 minutos para que o mini-doseador automático e o cartucho atinjam a temperatura ambiente de forma natural dentro da embalagem, antes de injetar.

- Não tente aquecer o cartucho utilizando uma fonte de calor como água quente ou um micro-ondas.
- Não agite o mini-doseador automático e o cartucho.
- Não utilize se alguma parte do cartucho lhe parecer rachada ou partida.
- Não utilize se o prazo de validade impresso na embalagem tiver expirado.

Em qualquer um dos casos anteriormente referidos, utilize um novo mini-doseador automático e cartucho.

**B** Abra a embalagem e descole a cobertura de papel branco. Retire a cobertura do mini-doseador automático da bandeja.



Mantenha o mini-doseador e o cartucho na bandeja até estar preparado para injetar.

- Não toque no botão de início até ter colocado o mini-doseador automático sobre a pele e estar preparado para injetar.
- Não o utilize se a cobertura de papel branco estiver danificada ou em falta.

**C** Junte todos os materiais necessários à injeção e depois lave bem as mãos com água e sabão.

Numa superfície de trabalho limpa e bem iluminada, coloque:

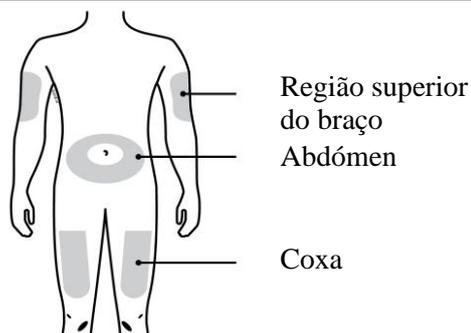
- Um novo doseador automático e o cartucho
- Toalhetes embebidos em álcool
- Bola de algodão ou gaze
- Adesivo
- Contentor para eliminação de objetos cortantes



**D** Escolha um local para o mini-doseador automático. Utilize apenas a área externa do braço se for outra pessoa a administrar a injeção.

**Pode administrar:**

- Na coxa
- No abdómen, exceto na área de 5 centímetros em redor do umbigo
- Na área externa da região superior do braço (apenas se for outra pessoa a administrar a injeção)



Limpe o local da injeção com um toalhete embebido em álcool. Deixe a pele secar.

- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.
- **Não** administre em áreas onde a pele esteja sensível, com lesões, avermelhada ou dura. Evite áreas com rugas, pregas, cicatrizes, estrias, verrugas e grande densidade pilosa.

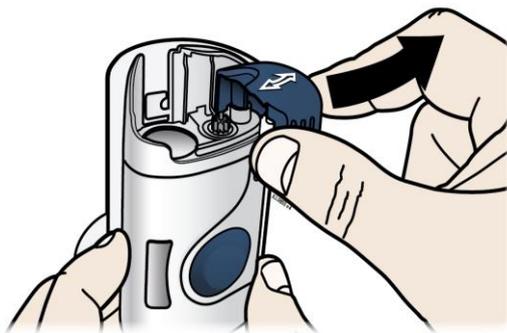
Se necessitar de utilizar a mesma zona certifique-se apenas de que o local não é o mesmo que utilizou na injeção anterior.

**Importante: Para fixar o mini-doseador automático de forma segura é importante utilizar uma superfície de pele firme e plana.**

**Passo 2: Prepare-se**

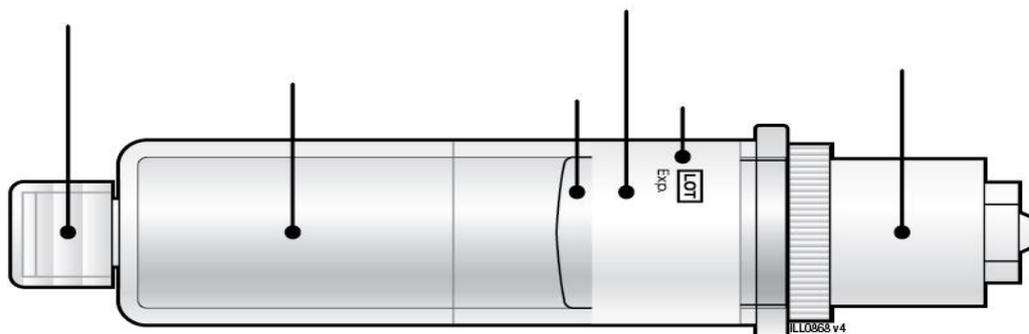
**E** Abra o mini-doseador automático rodando a porta do cartucho para a direita. Em seguida, deixe a porta aberta.

**Não** pressione o botão de início até estar preparado para administrar a injeção.



**F Inspeção o cartucho.**

Parte inferior do cartucho      Medicamento      Rótulo do cartucho      Êmbolo branco      Prazo de validade      Parte superior do cartucho (não rodar)

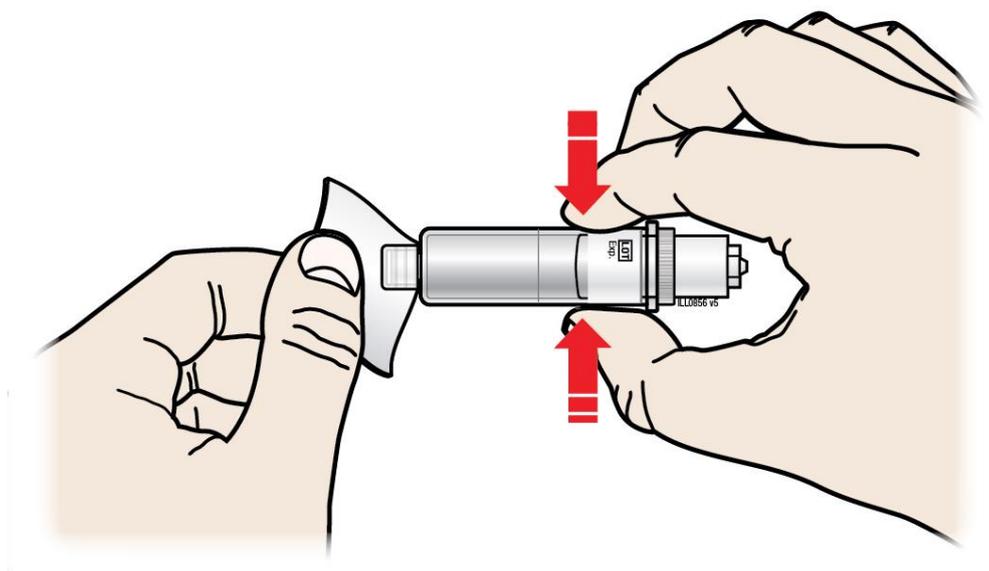


**Certifique-se de que o medicamento dentro do cartucho é límpido e incolor a amarelado.**

- **Não** utilize se o medicamento estiver turvo ou descolorado ou se tiver fragmentos ou partículas.
- **Não** utilize se alguma parte do cartucho parecer rachada ou partida.
- **Não** utilize se faltarem partes do cartucho ou se não estiverem fixadas de forma segura.
- **Não** utilize se o prazo de validade do cartucho tiver expirado.

Em qualquer um dos casos acima referidos, utilize um novo mini-doseador automático e cartucho.

**G Limpe a parte inferior do cartucho.**



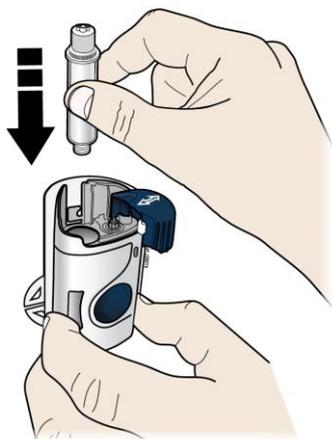
**Segure aqui**

Com uma mão, segure o corpo do cartucho e limpe a sua parte inferior com um toalhete embebido em álcool.

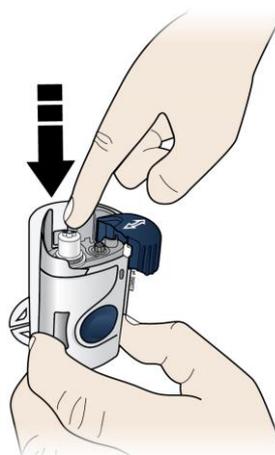
- **Não** toque na parte inferior do cartucho após limpá-lo com o toalhete embebido em álcool.
- **Não** retire nem rode a parte superior ou inferior do cartucho.

**H** Coloque o cartucho limpo no mini-doseador automático e pressione a parte superior com firmeza até que se fixe no local.

Introduza o cartucho a direito



Empurre firmemente



Insira primeiro a parte inferior do cartucho.

- Não introduza o cartucho mais de 5 minutos antes da injeção. Isto pode secar o medicamento.
- Não toque no botão de início até ter colocado o mini-doseador automático carregado sobre a pele.

**I** Rode a porta para a esquerda. Em seguida, aperte com firmeza até ouvir o estalido indicativo de fecho.

**Aperte firmemente**

Estalido



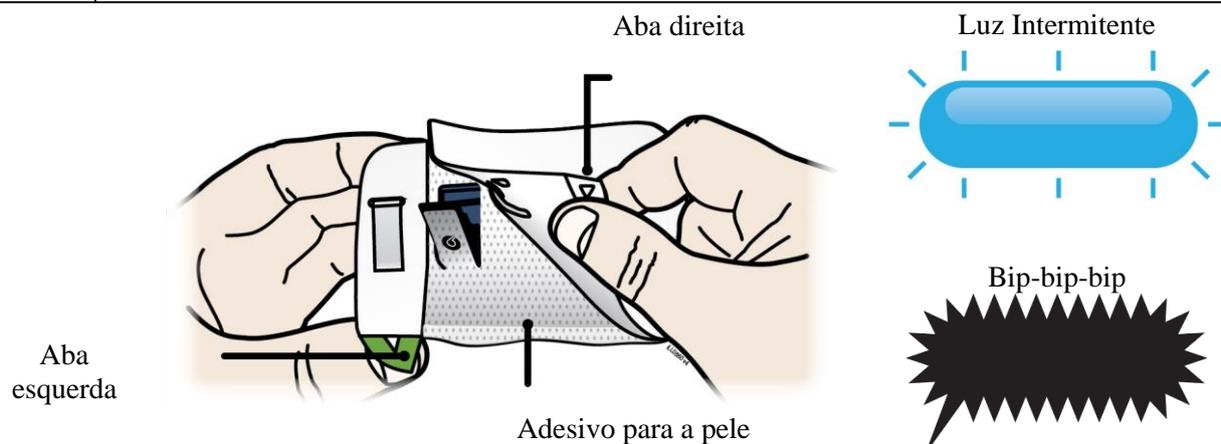
Certifique-se que o cartucho encaixa de forma segura no mini-doseador automático antes de fechar a porta.

- Não feche a porta sem o cartucho, ou sem este estar totalmente introduzido.
- Não toque no botão de início até ter colocado o mini-doseador automático carregado sobre a pele.

**Importante:** Depois de ter carregado o mini-doseador automático, avance sem atrasos para o passo seguinte.

### Passo 3: Injetar

**J** Retire as duas abas verdes para deixar o adesivo à vista. O mini-doseador automático está ligado quando a luz azul fica intermitente.

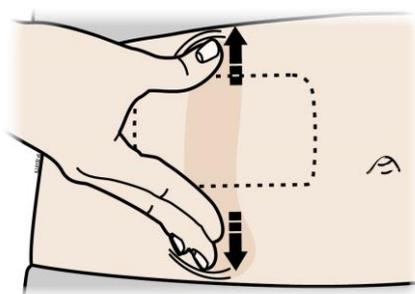


Tem de retirar as duas linguetas verdes para ligar o mini-doseador automático carregado. Irá ouvir um bip e a luz azul intermitente acende-se.

- **Não** toque no adesivo para a pele.
- **Não** toque no botão de início até ter colocado o mini-doseador automático carregado sobre a pele.
- **Não** toque nem contamine a área de proteção da agulha.
- **Não** aplique o mini-doseador automático carregado no seu corpo se a luz vermelha do aparelho estiver intermitente por mais de 5 segundos.
- **Não** puxe a proteção do adesivo para a pele do mini-doseador automático.
- **Não** dobre o adesivo cutâneo sobre si mesmo.

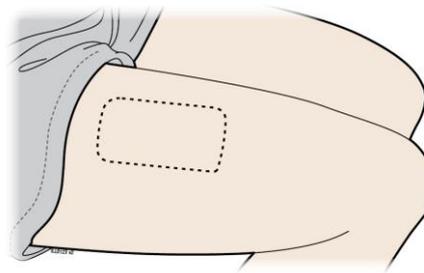
**K** Para fixar de forma segura o mini-doseador automático, prepare e limpe o local da injeção onde haja menor densidade pilosa, podendo também depilar essa área. Utilize uma superfície cutânea firme e lisa.

Colocação na área do abdómen



Método para esticar no abdómen

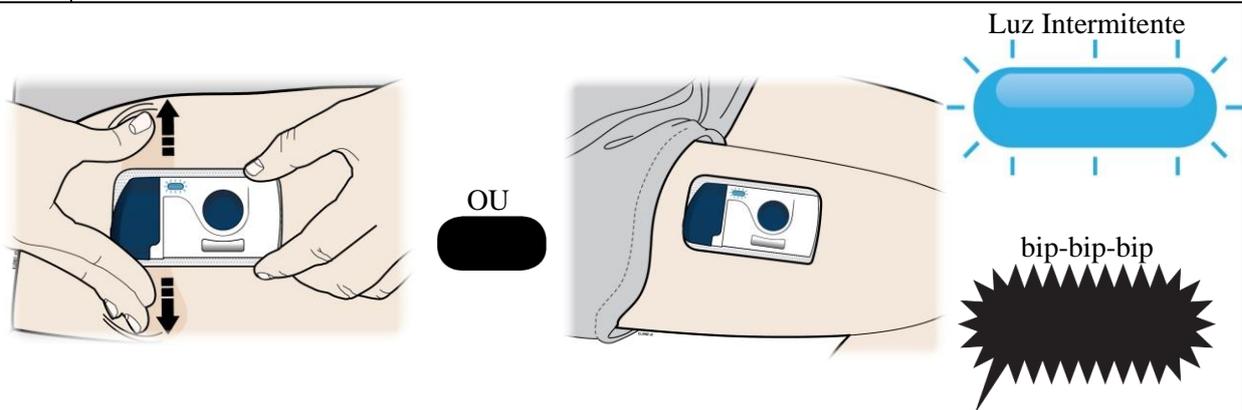
Colocação na coxa



**Não** estique quando aplicar na coxa

**Importante: Ajuste a sua postura corporal para evitar pregas cutâneas e protuberâncias.**

**L** Quando a luz azul estiver intermitente, o mini-doseador está pronto. **Mantenha** a pele **esticada** (apenas para o abdómen). Segure o mini-doseador automático com a luz azul visível e coloque-o sobre a pele. O dispositivo poderá apitar.

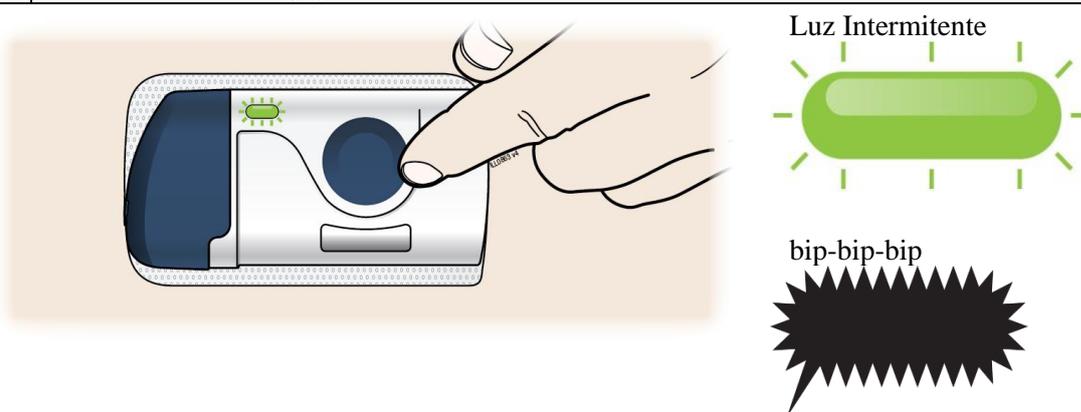


O mini-doseador automático carregado ficará num plano horizontal. Certifique-se que todo o adesivo está colado à sua pele. Passe o dedo em redor das bordas do adesivo para o fixar.

Certifique-se que o vestuário não vai interferir com o mini-doseador automático carregado e que consegue sempre ver a luz azul.

- **Não** tente reposicionar o mini-doseador automático depois de este ter sido colocado na pele.

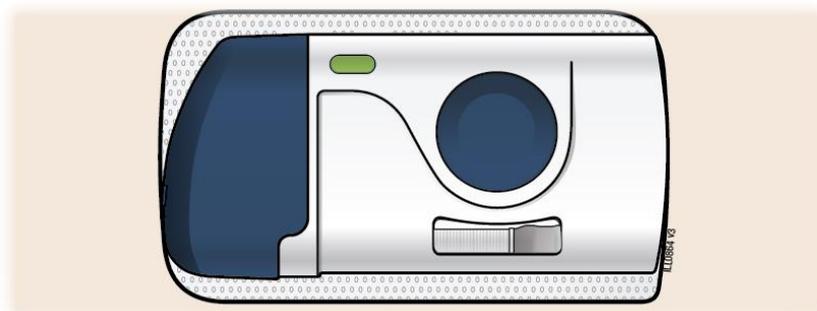
**M** Com firmeza, **pressione e liberte** o botão de início. Uma luz verde intermitente e um estalido indicam o início da injeção.



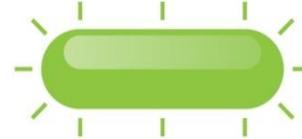
- Poderá ouvir um som de bombeamento.
- Poderá sentir uma picada de agulha.
- Certifique-se que vê uma luz verde intermitente.
- Poderá ouvir bips indicativos de que a injeção já iniciou.

**Importante:** Caso se verifiquem fugas do mini-doseador automático carregado contacte o seu médico ou farmacêutico.

**N** A injeção demora cerca de 5 minutos. A luz indicadora verde fica permanente e o dispositivo apita quando termina.



Luz Intermitente



5 min



Luz Permanente



É normal que, durante a injeção, se oiça um som de bombeamento ao iniciar e ao parar.

- Durante a injeção é possível praticar atividades físicas moderadas, tais como caminhar, dobrar-se ou esticar-se.

**A injeção está concluída quando:**

- A luz verde fica permanente.
- Se ouvem vários bips.

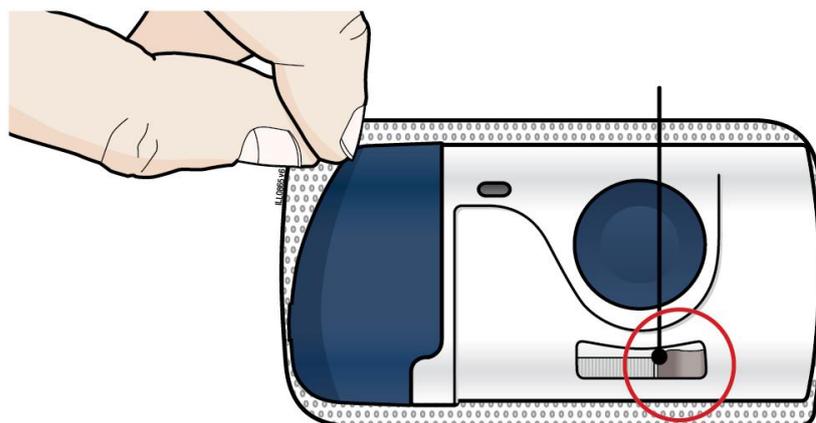
bip-bip-bip



#### Passo 4: Terminar

**O** Quando a injeção terminar, agarre no adesivo cutâneo e retire cuidadosamente o mini-doseador automático da pele. Após retirá-lo, verifique a janela do medicamento. A luz verde deverá agora estar apagada.

Êmbolo usado



Luz Apagada



bip-bip-bip

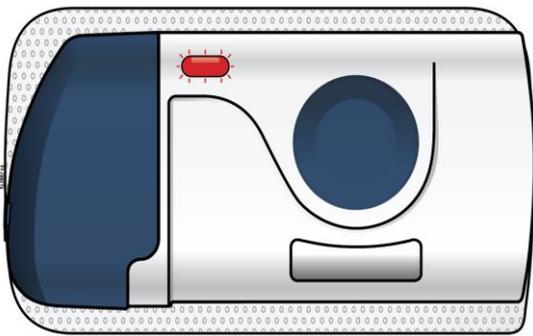


Confirme se o êmbolo usado preenche totalmente a janela do medicamento e se a luz verde permanente se apaga, indicando que a totalidade do medicamento foi injetada. Se o êmbolo não preencher a janela contacte o seu médico.

- O mini-doseador automático usado vai emitir um bip ao ser retirado da pele.
- É normal ver algumas gotas de líquido na pele após retirar o mini-doseador automático usado.

<b>P</b>	<b>Elimine o mini-doseador automático usado num contentor de objetos cortantes.</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O mini-doseador automático contém pilhas, componentes eletrónicos e uma agulha.</li> <li>• Coloque o mini-doseador automático usado num contentor para eliminação de objetos cortantes imediatamente após a sua utilização. <b>Não</b> elimine o mini-doseador automático no lixo doméstico.</li> <li>• Fale com o seu prestador de cuidados de saúde acerca da correta eliminação de resíduos. Poderão existir regras locais para a sua eliminação.</li> <li>• <b>Não</b> retire o cartucho usado do mini-doseador automático.</li> <li>• <b>Não</b> reutilize o mini-doseador automático.</li> <li>• <b>Não</b> recicle o mini-doseador automático ou o contentor para eliminação de objetos cortantes, nem os elimine no lixo doméstico.</li> </ul> <div style="text-align: right;">  </div> <p><b>Importante:</b> Mantenha sempre o contentor para eliminação de objetos cortantes fora da vista e do alcance das crianças.</p>

<b>Q</b>	<b>Examine o local da injeção.</b>
	Se tiver sangue, pressione uma bola de algodão ou uma gaze no local da injeção. <b>Não</b> fricção o local da injeção. Se necessário, coloque um adesivo.

<b>Resolução de problemas</b>	
O que fazer se a luz vermelha do mini-doseador automático carregado estiver intermitente de forma contínua e se se ouvirem bips.	
	<p>Luz de Aviso Intermitente</p>  <p>bip-bip-bip-bip-bip</p> 
<b>Não utilize</b> o mini-doseador automático carregado. Se o mini-doseador automático já estiver colocado no seu corpo, retire-o cuidadosamente.	

<b>Outras condições ambientais</b>
<p>O intervalo de humidade relativa é de 15% a 85%.</p> <p>O intervalo de altitude é -300 metros a 3.500 metros.</p> <p>Durante a injeção mantenha o mini-doseador automático a uma distância mínima de 30 cm de outros aparelhos eletrónicos, tais como telemóveis.</p> <p>Aviso: não modifique o dispositivo.</p> <p>A variação de temperatura do mini-doseador automático a funcionar é entre 15°C a 40°C.</p> <p><a href="http://www.devicepatents.com">www.devicepatents.com</a></p>

TABELA DE SÍMBOLOS					
					
Não utilizar se a embalagem estiver danificada	Manter seco	Consultar as instruções de utilização	Área de contacto do tipo BF	Uso único	Esterilizado com óxido de etileno



0344



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



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