

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

### Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut

Fiecare pen preumplut conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

### Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

Fiecare cartuș conține evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluție (120 mg/ml).

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).  
Soluție injectabilă (injecție) în pen preumplut (SureClick).  
Soluție injectabilă (injecție) (mini-dozator automat).

Soluția este limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie și practic fără particule.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Hipercolesterolemie și dislipidemie mixtă

Repatha este indicat ca adjuvant al dietei la adulții cu hipercolesterolemie primară (hipercolesterolemie heterozigotă familială și non-familială) sau dislipidemie mixtă:

- în asociere cu o statină sau cu o statină și alte terapii hipolipemiante la pacienții care nu pot atinge valoarea țintă a LDL-C cu doza maximă tolerată de statină sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiante la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.

#### Hipercolesterolemie familială homozigotă

Repatha este indicat la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste cu hipercolesterolemie familială homozigotă în asociere cu alte terapii hipolipemiante.

## Boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită

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

- în asociere cu o statină administrată în doză maximă tolerată cu sau fără alte terapii hipolipemiente sau,
- singur sau în asociere cu alte terapii hipolipemiente la pacienții cu intoleranță la statine, sau la care este contraindicată o statină.

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

### **4.2 Doze și mod de administrare**

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

#### Doze

##### *Hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă la adulți*

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

##### *Hipercolesterolemie familială homozigotă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*

Doza inițială recomandată este de 420 mg, o dată pe lună. Dacă nu se obține un răspuns semnificativ clinic după 12 săptămâni de tratament, frecvența administrării dozei poate fi crescută treptat, adică o doză de 420 mg la interval de 2 săptămâni. Pacienții care efectuează afereză pot începe tratamentul cu doza de 420 mg la interval de 2 săptămâni, pentru a fi în concordanță cu schema lor de afereză.

##### *Boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită la adulți*

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienții vârstnici (vârsta $\geq 65$ ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

##### *Pacienții cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienții cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei; vezi pct. 4.4 pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Repatha la copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani nu au fost evaluate pentru indicația de hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea Repatha la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost evaluate pentru indicația de hipercolesterolemie homozigotă familială. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Evolocumab se administrează ca injecție subcutanată la nivelul abdomenului, coapsei sau regiunii superioare a brațului. Locurile injectării trebuie schimbate iar injecțiile nu trebuie administrate în zone unde tegumentul este sensibil sau prezintă echimoze, eritem sau indurații.

Evolocumab nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

*Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută*

Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând o singură seringă preumplută.

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 seringi preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 minute.

*Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut*

Doza de 140 mg trebuie administrată utilizând un singur pen preumplut.

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând 3 penuri preumplute administrate consecutiv în decurs de 30 minute.

*Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș*

Doza de 420 mg trebuie administrată utilizând un singur cartuș împreună cu mini-dozatorul automat.

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

Destinate unei singure administrări.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

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

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată s-a observat o scădere a expunerii totale la evolocumab care poate duce la o scădere a efectului de reducere a LDL-colesterolului. De aceea la acești pacienți poate fi justificată o monitorizare atentă.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C clasificarea Child-Pugh) nu au fost incluși în studii (vezi pct. 5.2). Evolocumab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### Cauciuc natural uscat

*Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută*

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

### *Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut*

Capacul acului penului preumplut conține cauciuc natural uscat (un derivat de latex), care poate provoca reacții alergice severe.

#### Conținutul de sodiu

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

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

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

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

Studiile la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă evolocumab se excretă în laptele uman.

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați.

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

##### Fertilitatea

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

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

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

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

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

### Listă tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pivot controlate și în raportările spontane sunt prezentate pe categorii de frecvență și clase de aparate, sisteme și organe în tabelul 1, utilizând următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 1. Reacții adverse**

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Gripă	Frecvente
	Rinofaringită	Frecvente
	Infecții de tract respirator superior	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greutăți	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate	Frecvente
	Artralgie	Frecvente
	Mialgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare <sup>1</sup>	Frecvente
	Boală asemănătoare gripei	Mai puțin frecvente

<sup>1</sup> Vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse.

### Descrierea anumitor reacții adverse selectate

#### *Reacții la nivelul locului de injectare*

Cele mai frecvente reacții adverse la nivelul locului de injectare au fost echimoza, eritemul, hemoragia, durerea și tumefierea.

### Copii și adolescenți

Experiența cu evolocumab la copii și adolescenți este limitată. În studii clinice au fost incluși paisprezece pacienți cu vârsta  $\geq 12$  și  $< 18$  ani cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Nu s-a observat nicio diferență între pacienții adolescenți și adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă în ceea ce privește siguranța.

Siguranța și eficacitatea evolocumab la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă nu au fost stabilite.

## Pacienți vârstnici

Din numărul total de 18546 de pacienți tratați cu evolocumab în studiile clinice de tip dublu-orb, 7656 (41,3%) au avut vârsta  $\geq 65$  de ani, în timp ce 1500 (8,1%) au avut vârsta  $\geq 75$  de ani. Nu au fost observate diferențe globale între acești pacienți și pacienții mai tineri în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

## Imunogenitatea

În studiile clinice, 0,3% dintre pacienții (48 din 17992 de pacienți) tratați cu cel puțin o doză de evolocumab au prezentat rezultate pozitive la testarea cu privire la dezvoltarea anticorpilor de legare. Pacienții al căror ser a fost depistat pozitiv în ceea ce privește prezența anticorpilor de legare au fost evaluați în continuare pentru prezența de anticorpi neutralizanți și nici unul dintre aceștia nu au prezentat valori pozitive. Prezența anticorpilor de legare anti-evolocumab nu a avut efect asupra profilului farmacocinetic, răspunsului clinic sau siguranței evolocumab.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

În studiile efectuate la animale cu expuneri de până la 300 de ori mai mari decât cele obținute la pacienții tratați cu 420 mg evolocumab o dată pe lună nu s-au observat reacții adverse.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Efecte farmacodinamice

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

O singură administrare subcutanată de 140 mg sau 420 mg evolocumab a dus la scăderea maximă a PCSK9 nelegat circulant după 4 ore, urmată de o scădere a LDL-C, valoarea minimă medie a răspunsului fiind atinsă la 14 și, respectiv, 21 de zile. Modificările PCSK9 nelegat și ale lipoproteinelor serice au fost reversibile la întreruperea administrării evolocumab. Nu a fost observată

nicio creștere a PCSK9 nelegat sau a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C peste valoarea inițială în timpul perioadei de eliminare a evolocumabului sugerând faptul că în timpul tratamentului nu apar mecanismele compensatorii pentru creșterea producerii de PCSK9 și LDL-C.

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

#### Eficacitatea clinică în hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă

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

La 80-85% dintre toți pacienții cu hiperlipidemie primară tratați cu oricare dintre doze, evolocumab a demonstrat o reducere  $\geq 50\%$  a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C până la media valorilor din săptămânile 10 și 12. Până la 99% dintre pacienții tratați cu oricare dintre dozele de evolocumab au obținut valori ale LDL-C  $< 2,6$  mmol/l și până la 95% au obținut valori ale concentrației plasmatice a LDL-C  $< 1,8$  mmol/l până la media valorilor din săptămânile 10 și 12.

#### Asociere cu o statină și cu o statină și alte tratamente hipolipemiente

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

Repatha a redus semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea inițială la media valorilor din săptămânile 10 și 12, comparativ cu placebo, în grupurile de tratament cu rosuvastatină și simvastatină și comparativ cu placebo și ezetimib în grupul tratat cu atorvastatină ( $p < 0,001$ ). Repatha a redus semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG și Lp(a), și a crescut valoarea concentrațiilor plasmatice ale HDL-C de la momentul inițial până la media valorilor din săptămânile 10 și 12 comparativ cu placebo în grupurile de tratament cu rosuvastatină și simvastatină ( $p < 0,05$ ); de asemenea, a redus în mod semnificativ valorile CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1 și Lp(a), comparativ cu placebo și ezetimib în grupul de tratament cu atorvastatină ( $p < 0,001$ ) (vezi Tabelele 2 și 3).

RUTHERFORD-2 a fost un studiu internațional multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 329 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, care utilizau tratamente hipolipemiente. Repatha a redus semnificativ valoarea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C de la momentul inițial până la media valorilor din săptămânile 10 și 12 comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ). Repatha a redus semnificativ CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C, ApoB/ApoA1, VLDL-C, TG și Lp(a), și a determinat creșterea



concentrațiilor plasmatice ale HDL-C și ApoA1 de la momentul inițial până la media valorilor din săptămânile 10 și 12, comparativ cu placebo ( $p < 0,05$ ) (vezi Tabelul 2).

**Tabelul 2. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu placebo la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea inițială până la media valorilor din săptămânile 10 și 12 (%; ÎI 95%)**

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Raport % CT/HDL-C	Raport % ApoB/ApoA1
LAPLACE-2 (HDM) (grupurile de tratament asociat cu rosuvastatină simvastatină și tratament asociat cu atorvastatină)	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)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	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)

Abrevieri: Q2W = o dată la interval de două săptămâni, QM = o dată pe lună, HDM = hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, HFHe = hipercolesterolemie familială heterozigotă, <sup>a</sup> valoare  $p < 0,05$  în comparație cu placebo, <sup>b</sup> valoare  $p < 0,001$  în comparație cu placebo.

#### Pacienții cu intoleranță la statine

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

#### Tratamentul fără asocierea unei statine

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

**Tabelul 3. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu ezetimib la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea inițială până la media valorilor din săptămânile 10 și 12 (%; ÎI 95%)**

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Raport % CT/HDL-C	Raport % ApoB/ApoA1
LAPLACE-2 (HDM) (grupurile de tratament asociat cu atorvastatină)	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 (intoleranță la statine)	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 (tratament fără asocierea unei statine)	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)

Abrevieri: Q2W = o dată la interval de două săptămâni, QM = o dată pe lună, HDM = hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă; <sup>a</sup> valoare p < 0,05 în comparație cu ezetimib, <sup>b</sup> valoare p < 0,001 în comparație cu ezetimib, <sup>c</sup> valoare nominală p < 0,001 în comparație cu ezetimib.

#### Eficacitate pe termen lung la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă

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

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

**Tabelul 4. Efectele tratamentului cu evolocumab comparativ cu placebo la pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă – modificare procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 52 (%; ÎI 95%)**

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Apo-A1 (%)	Raport % CT/HDL-C	Raport % 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)

Abrevieri: QM = o dată pe lună, <sup>a</sup> valoare nominală p < 0,001 în comparație cu placebo, <sup>b</sup> valoare p < 0,001 în comparație cu placebo.

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

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

TAUSSIG a fost un studiu de extensie cu durata de 5 ani, multicentric, deschis, care a evaluat eficacitatea și siguranța Repatha pe termen lung, ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiante la pacienții cu hipercolesterolemie familială (FH) severă, inclusiv hipercolesterolemie familială homozigotă. În studiul TAUSSIG au fost incluși un număr total de 194 pacienți cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) și 106 pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Toți pacienții din studiu au fost tratați inițial cu Repatha în doze de 420 mg o dată pe lună, cu excepția celor care efectuau afereză lipidică la momentul înrolării în studiu, la care tratamentul s-a început cu Repatha în doză de 420 mg la interval de două săptămâni. Frecvența administrării la pacienții care nu efectuau afereză a putut fi crescută treptat până la 420 mg la interval de două săptămâni, în funcție de răspunsul valorilor concentrațiilor plasmatice ale LDL-C și a nivelelor de PCSK9. Utilizarea pe termen lung a Repatha a avut un efect terapeutic durabil, după cum reiese din reducerea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) (vezi Tabelul 5).

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

**Tabelul 5. Efectul tratamentului cu evolocumab asupra concentrațiilor plasmatice ale LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială severă (non-HoFH) – media modificării procentuale de la valoarea inițială până în săptămâna 216 a studiului de extensie deschis OLE (și ÎI de 95% asociat)**

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

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

Nu a fost încă stabilită siguranța pe termen lung a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C foarte reduse în mod durabil (adică < 0,65 mmol/l [ $< 25$  mg/dl]). Datele disponibile arată că nu există diferențe semnificative clinic între profilurile de siguranță observate la pacienții cu concentrații plasmatice ale LDL-C < 0,65 mmol/l și la pacienții cu concentrații plasmatice ale LDL-C mai mari; vezi pct. 4.8.

#### Tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote

TESLA a fost un studiu internațional multicentric, randomizat dublu -orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni, la care au participat 49 pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă, cu vârste cuprinse între 12 și 65 de ani. Administrarea Repatha, în doze de 420 mg o dată pe lună, ca adjuvant la alte tratamente hipolipemice (de exemplu terapie cu statine sau chelatori de acizi biliari), a redus semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL-C și ApoB în săptămâna 12, comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ) (vezi Tabelul 6). De asemenea, modificările altor parametri lipidici (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C și ApoB/ApoA1) au demonstrat efectul administrării Repatha la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

**Tabelul 6. Efectele tratamentului cu evolocumab, comparativ cu placebo, la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă – modificare procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 12 (% , ÎI 95%)**

Studiu	Doze	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	Raport % CT/HDL-C	Raport % ApoB/ApoA1
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 <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)

Abrevieri: HoFH = hipercolesterolemie familială homozigotă, QM = o dată pe lună, <sup>a</sup> valoare nominală  $p < 0,001$  în comparație cu placebo, <sup>b</sup> valoare  $p < 0,001$  în comparație cu placebo.

#### Eficacitatea pe termen lung în hipercolesterolemia familială homozigotă

În cadrul studiului TAUSSIG, utilizarea pe termen lung a Repatha a avut un efect terapeutic durabil, după cum reiese din reducerea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C de aproximativ 20 la 30% la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă și care nu efectuau afereză și de aproximativ 10 la 30% la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă care efectuau afereză (vezi Tabelul 7). De asemenea, modificările altor parametri lipidici (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C și ApoB/ApoA1) au demonstrat efectul durabil al administrării Repatha pe termen lung la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Reducerile LDL-C și modificările altor parametri lipidici la 14 pacienți adolescenți (cu vârsta  $\geq 12$  și  $< 18$  ani) cu hipercolesterolemie familială homozigotă sunt comparabile cu cele observate în populația generală a pacienților cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

**Tabelul 7. Efectul tratamentului cu evolocumab asupra concentrațiilor plasmatice ale LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă – modificare procentuală medie de la valoarea inițială până în săptămâna 216 a studiului de extensie deschis OLE (și ÎI de 95% asociat)**

Grupul de pacienți (N)	OLE săptămâna 12	OLE săptămâna 24	OLE săptămâna 36	OLE săptămâna 48	OLE săptămâna 96	OLE săptămâna 144	OLE săptămâna 192	OLE săptămâna 216
HoFH (N = 106)	-21,2 (-26,0, -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8, -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1, -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4, -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2, -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9, -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9, -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0, -14,0) (n = 68)
Pacienți care nu efectuau afereză (N = 72)	-22,7 (-28,1, -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1, -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4, -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8, -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0, -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9, -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9, -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5, -14,2) (n = 50)
Pacienți care efectuau afereză (N = 34)	-18,1 (-28,1, -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0, 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9, -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5, -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6, -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1, -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2, 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4, 4,6) (n = 18)

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

#### Efect asupra plăcii de ateroscleroză

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

#### Reducerea riscului cardiovascular la pacienții adulți cu boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită

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

Pe parcursul întregului studiu s-a observat o reducere substanțială a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C, obținându-se valori mediane ale LDL-C cuprinse între 0,8 și 0,9 mmol/l la fiecare evaluare; 25% dintre pacienți au obținut o concentrație plasmatică a LDL-C mai mică de 0,5 mmol/l. Deși s-au obținut valori LDL-C foarte scăzute, nu au fost observate probleme noi privind siguranța (vezi pct. 4.8); frecvențele cazurilor de diabet zaharat instalat recent și a evenimentelor de afectare cognitivă au fost comparabile între pacienții care au obținut valori ale concentrațiilor plasmatice ale LDL-C < 0,65 mmol/l și cei cu valori mai mari ale LDL-C.

Repatha a redus semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare, definite colectiv prin timpul până la primul deces de cauză cardiovasculară, IM, accident vascular cerebral, procedură de revascularizare coronariană sau spitalizare pentru angină instabilă (vezi Tabelul 8); curbele Kaplan-Meier pentru criteriul compus de evaluare final principal și criteriile de evaluare finale secundare s-au delimitat la aproximativ 5 luni (vezi figura 1 pentru evenimentele cardiace adverse majore [*major adverse cardiac events, MACE*] în decurs de 3 ani, reprezentate prin curba Kaplan-Meier). Riscul relativ de apariție a MACE (deces de cauză CV, IM sau accident vascular cerebral) a fost semnificativ redus cu 20%. Efectul tratamentului a fost consecvent la nivelul tuturor subgrupurilor (în funcție de vârstă, tipul bolii, valorile LDL-C inițiale, intensitatea terapiei cu statine la înrolare, utilizarea ezetimib și diabetul zaharat) și a fost determinat de reducerea riscului de infarct miocardic, accident vascular cerebral și intervenție de revascularizare coronariană; nu s-a înregistrat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește efectul asupra mortalității cardiovasculare sau mortalității de orice cauză, însă studiul nu a fost proiectat pentru a detecta o astfel de diferență.

**Tabelul 8. Efectul evolocumab asupra evenimentelor cardiovasculare majore**

	<b>Placebo (N = 13780) n (%)</b>	<b>Evolocumab (N = 13784) n (%)</b>	<b>Rata de Risc<sup>a</sup> (Î95%)</b>	<b>Valoare p<sup>b</sup></b>
MACE+ (compuse din MACE, revascularizare coronariană sau spitalizare pentru angina instabilă)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
MACE (compuse din deces de cauză CV, IM, sau AVC)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Deces de cauză cardiovasculară	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,62
Mortalitate de orice cauză	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	0,54
Infarct miocardic (letal/neletal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	< 0,0001 <sup>c</sup>
AVC (letal/neletal) <sup>d</sup>	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	0,0101 <sup>c</sup>
Revascularizare coronariană	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	< 0,0001 <sup>c</sup>
Spitalizare pentru angină instabilă <sup>e</sup>	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82, 1,18)	0,89

<sup>a</sup> Pe baza unui model Cox stratificat în funcție de factorii de stratificare a randomizării colectați prin Sistemul interactiv cu răspuns vocal (IVRS).

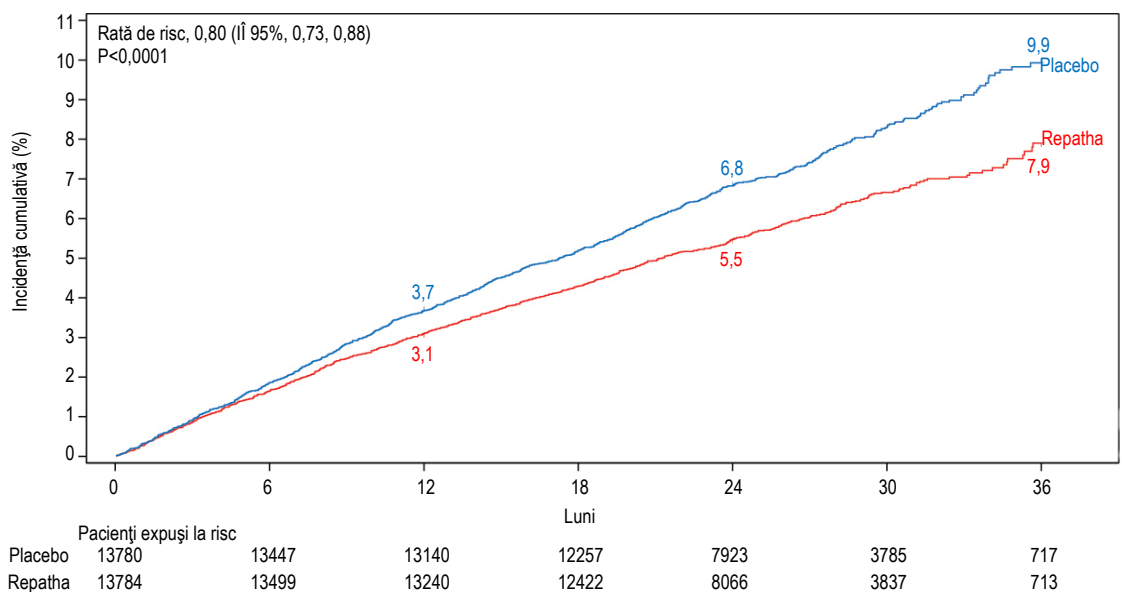
<sup>b</sup> Test log rank bilateral, stratificat în funcție de factorii de stratificare a randomizării colectați prin sistemul IVRS.

<sup>c</sup> Semnificație nominală.

<sup>d</sup> Efectul tratamentului asupra accidentului vascular cerebral a fost determinat de reducerea riscului de accident vascular cerebral ischemic; nu a existat niciun efect asupra accidentului vascular cerebral hemoragic sau nedeterminat.

<sup>e</sup> Măsurarea timpului până la spitalizare pentru angină instabilă s-a făcut *ad-hoc*.

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



Efectul asupra concentrațiilor plasmatice ale LDL-C în timpul fazei acute a sindroamelor coronariene acute (SCA)

EVOPACS a fost un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, într-o singură țară, care s-a desfășurat pe parcursul a 8 săptămâni și a inclus 308 pacienți cu SCA la care s-a inițiat tratamentul cu evolocumab în spital în decurs de 24 până la 72 de ore de la prezentare.

Dacă pacienții nu urmau un tratament cu o statină sau urmau un tratament cu o statină alta decât atorvastatina 40 mg înainte de screening, acesta a fost întrerupt și s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 40 mg o dată pe zi. Randomizarea a fost stratificată în funcție de centrul de studiu și prezența tratamentului stabil cu statine în decurs de  $\geq 4$  săptămâni înainte de înscriere. Majoritatea subiecților (241 [78%]) nu au urmat un tratament stabil cu statină timp de  $\geq 4$  săptămâni înainte de screening și majoritatea (235 [76%]) nu luau o statină la momentul inițial. Până în săptămâna 4, 281 (97%) de subiecți au primit statine de intensitate ridicată. Evolocumab, administrat în doze de 420 mg o dată pe lună, a redus semnificativ concentrațiile plasmatice ale LDL-C de la valoarea inițială până în săptămâna 8, comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ). Reducerea medie (DS) a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C calculate de la valoarea inițială în săptămâna 8 a fost de 77,1% (15,8%) în grupul cu evolocumab și de 35,4% (26,6%) în grupul cu placebo, cu o diferență medie estimată prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 95%) de 40,7% (36,2%, 45,2%). Valoarea inițială a concentrațiilor plasmatice ale LDL-C a fost de 3,61 mmol/l (139,5 mg/dl) în grupul cu evolocumab și de 3,42 mmol/l (132,2 mg/dl) în grupul cu placebo. Reducerea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C în acest studiu a fost în concordanță cu studiile anterioare în care evolocumab a fost adăugat la tratamentul hipolipemiant stabil, după cum reiese din nivelurile concentrațiilor plasmatice ale LDL-C din timpul tratamentului în săptămâna 8 din cadrul acestui studiu (ceea ce reflectă efectul de stare de echilibru al statinei de intensitate ridicată în ambele brațe de tratament) de 0,79 mmol/l (30,5 mg/dl) și de 2,06 mmol/l (79,7 mg/dl) în grupurile de tratament cu evolocumab plus atorvastatină și, respectiv, cu placebo plus atorvastatină.

Efectele evolocumabului la acest grup de pacienți au fost în concordanță cu cele observate în studiile anterioare din programul de dezvoltare clinică a evolocumabului și nu s-au observat probleme de siguranță noi.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Repatha la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul dislipidemiei mixte (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu Repatha la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Datele disponibile privind utilizarea Repatha la copii și adolescenți sunt limitate. În studiile clinice au fost incluși paisprezece adolescenți cu vârsta  $\geq 12$  și  $< 18$  cu hipercolesterolemie familială homozigotă. Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții adolescenți și pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție și distribuție

După administrarea subcutanată a unei singure doze de evolocumab 140 mg sau 420 mg la adulți sănătoși, mediana concentrațiilor plasmatice maxime s-a obținut în 3-4 zile. Administrarea subcutanată a unei singure doze de 140 mg a determinat o  $C_{max}$  medie (deviație standard=DS) de 13,0 (10,4)  $\mu\text{g/ml}$  și o  $ASC_0$  - ultima valoare măsurabilă medie (DS) de 96,5 (78,7)  $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Administrarea subcutanată a unei singure doze de 420 mg a determinat o  $C_{max}$  medie (DS) de 46,0 (17,2)  $\mu\text{g/ml}$  și o  $ASC_0$  - ultima valoare măsurabilă medie (DS) de 842 (333)  $\text{zi} \cdot \mu\text{g/ml}$ . Administrarea subcutanată a trei doze subcutanate de 140 mg a fost bioechivalentă cu utilizarea subcutanată a unei singure doze de 420 mg. Pe baza modelelor farmacocinetice, s-a stabilit că biodisponibilitatea absolută după administrare SC a fost de 72%.

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

### Metabolizare

Evolocumab are în compoziție doar aminoacizi și carbohidrați, similar cu imunoglobulinele naturale și este puțin probabil să fie eliminat prin mecanisme metabolice hepatice. Se anticipează că metabolizarea și eliminarea medicamentului să urmeze căile de metabolizare ale imunoglobulinelor, care sunt degradate în peptide mici și aminoacizi simpli.

### Eliminare

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

La pacienții cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, cărora li se adminstrează în asociere doze mari de statine, expunerea sistemică la evolocumab a fost ușor mai mică decât la subiecții care au utilizat doze mici până la moderate de statine (raportul  $ASC_0$  - ultima valoare măsurabilă 0,74 [Î 90% 0,29; 1,9]). Creșterea cu aproximativ 20% a clearance-ului este determinată parțial de statine, care cresc concentrația PCSK9, dar nu influențează în mod negativ efectul farmacodinamic al evolocumabului asupra lipidelor. Analiza farmacocinetică a populației a stabilit că nu au existat diferențe semnificative ale concentrațiilor plasmatice de evolocumab la pacienții cu hipercolesterolemie (hipercolesterolemie non- familială sau familială) care au utilizat statine ca terapie asociată.



### Liniaritate/non-liniaritate

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

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

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei. Datele din studiile clinice efectuate cu evolocumab nu au relevat diferențe în farmacocinetica evolocumabului la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată comparativ cu pacienții fără insuficiență renală.

Într-un studiu clinic efectuat la 18 pacienți cu funcție renală normală (rata estimată a filtrării glomerulare [RFGe]  $\geq 90$  ml/minut sau  $1,73 \text{ m}^2$ ,  $n = 6$ ), insuficiență renală severă (RFGe între 15 și 29 ml/minut sau  $1,73 \text{ m}^2$ ,  $n = 6$ ) sau boală renală în stadiu terminal (BRST) care primesc hemodializă ( $n = 6$ ), expunerea la evolocumab evaluată pe baza  $C_{\max}$  după o singură doză subcutanată de 140 mg a scăzut cu 30% la pacienții cu insuficiență renală severă și cu 45% la pacienții cu BRST care primesc hemodializă. Expunerea, evaluată pe baza  $ASC_0$  - ultima valoare măsurabilă, a scăzut cu aproximativ 24% la pacienții cu insuficiență renală severă și cu aproximativ 45% la pacienții cu BRST care primesc hemodializă. Mecanismul exact al diferențelor farmacocinetice este necunoscut; totuși, diferențele de greutate corporală nu ar putea explica aceste diferențe. La interpretarea rezultatelor, trebuie luați în considerare unii factori, printre care dimensiunea redusă a probei și gradul mare de variabilitate de la un subiect la altul. Farmacodinamica și siguranța evolocumab la pacienții cu insuficiență renală severă și BRST au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală și nu au existat diferențe semnificative clinic în reducerea concentrațiilor plasmatiche ale LDL-C. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care primesc hemodializă.

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A clasificarea Child-Pugh). La 8 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară, 8 pacienți cu insuficiență hepatică moderată și 8 subiecți sănătoși a fost studiată administrarea subcutanată a dozelor de evolocumab de 140 mg, în doză unică. S-a constatat că expunerea la evolocumab a fost cu aproximativ 40 - 50% mai mică, comparativ cu subiecții sănătoși. Cu toate acestea, s-a observat că valorile inițiale ale PCSK9 și gradul și evoluția temporală a neutralizării PCSK9 au fost similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată și la voluntarii sănătoși. Acest lucru a dus la o evoluție în timp și o amploare a reducerii absolute a concentrațiile plasmatiche ale LDL-C într-o măsură similară. Evolocumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C clasificarea Child-Pugh) (vezi pct 4.4).

### Greutate corporală

Greutatea corporală a fost o covariabilă semnificativă a analizei farmacocinetice populaționale, care a influențat concentrațiile plasmatiche minime de evolocumab, fără a exista însă un impact asupra reducerii concentrațiilor plasmatiche ale LDL-C. După administrarea repetată subcutanată a dozei de 140 mg la interval de 2 săptămâni, concentrațiile plasmatiche minime obținute la săptămâna 12 au fost cu 147% mai mari și, respectiv, 70% mai mici la subiecții cu greutate de 69 kg și, respectiv, 93 kg, comparativ cu concentrațiile plasmatiche minime obținute la un subiect cu o greutate tipică de 81 kg. Un impact mai mic al greutății corporale a fost observat în cazul administrării subcutanate a evolocumabului în doze lunare repetate de 420 mg.

## Alte grupe speciale de pacienți

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

La hamsterii și maimuțele *cynomolgus* cu valori ale expunerii cu mult mai mari decât cele obținute la pacienții la care s-a administrat doza de evolocumab 420 mg o dată pe lună, nu s-au observat efecte asupra fertilității la masculi sau femele.

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

3 ani.

#### Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut

3 ani.

#### Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

2 ani.

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

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

#### Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

#### Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut

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

#### Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

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

Mărimi de ambalaj: Cutie cu o seringă preumplută.

#### Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut

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

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

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

#### Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

Soluție 3,5 ml în cartuș de unică utilizare din polimer olefină ciclică cu perete despărțitor din elastomer și piston, ca materiale care au contact cu medicamentul, și capac din rășină. Cartușul preumplut este asamblat cu o componentă cu șurub telescopic. Ambalajul în care se găsește cartușul asamblat conține și un dispozitiv de administrare. Sistemul prin care circulă soluția din cadrul dispozitivului de administrare este confecționat din oțel inoxidabil și clorură de polivinil non-DEHP, cu ac din oțel inoxidabil de mărimea 29. Dispozitivul de administrare conține baterii din oxid de

argint-zinc și include un plasture adeziv din folie de poliester cu adeziv din acrilat. Dispozitivul de administrare este conceput pentru utilizarea numai cu cartușul preumplut de 3,5 ml furnizat.

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

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

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

Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut

EU/1/15/1016/002 - 1 pen preumplut

EU/1/15/1016/003 - 2 penuri preumplute

EU/1/15/1016/004 - 3 penuri preumplute

EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) penuri preumplute (ambalaj multiplu)

Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș

EU/1/15/1016/006 - 1 cartuș cu mini-dozator automat inclus

EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) cartușe cu mini-dozatoare automate incluse (ambalaj multiplu)

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 iulie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 aprilie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII  
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.  
1 seringă preumplută.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Conține latex, citiți prospectul înainte de utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 140 seringă

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 140 mg soluție injectabilă  
evolocumab

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Amgen Europe B.V.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

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

Repatha 140 mg injectabil  
evolocumab  
SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE PEN PREUMPLUT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare pen preumplut conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

1 pen SureClick preumplut.

2 penuri SureClick preumplute.

3 penuri SureClick preumplute.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Conține latex, citiți prospectul înainte de utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 140 pen

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**AMBALAJ SECUNDAR PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (cu chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare pen preumplut conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Conține latex, citiți prospectul înainte de utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.



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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 140 pen

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (fără chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare pen preumplut conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

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

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Conține latex, citiți prospectul înainte de utilizare.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 140 pen

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE PEN PREUMPLUT**

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

Repatha 140 mg injectabil  
evolocumab  
SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE MINI-DOZATOR AUTOMAT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare cartuș conține evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluție (120 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.  
1 cartuș și mini-dozator automat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 420 cartuș

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SECUNDARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (cu chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare cartuș conține evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluție (120 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție injectabilă.

Ambalaj multiplu: 3 (3 cutii cu 1) cartușe și mini-dozatoare automate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 420 cartuș

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (fără chenar albastru)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș  
evolocumab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare cartuș conține evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluție (120 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

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

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Soluție injectabilă.**

1 cartuș și mini-dozator automat. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializat separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

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

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1016/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Repatha 420 cartuș

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA CARTUȘULUI**

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

Repatha 420 mg injectabil  
evolocumab  
SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

3,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Repatha 140 mg soluție injectabilă în seringă preumplută evolocumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha
3. Cum să utilizați Repatha
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează

##### Ce este Repatha și cum acționează

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

Repatha conține substanța activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanță țintă din organism). Evolocumab se atașează de o substanță denumită PCSK9 care influențează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea și inhibarea PCSK9, medicamentul crește cantitatea de colesterol în ficat și astfel scade colesterolul din sânge.

##### Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentrațiilor de colesterol dacă sunteți:

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială și non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 12 ani sau peste și aveți concentrații mari de colesterol în sânge din cauza unei afecțiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează:
  - împreună cu alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol.

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.

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

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha**

**Nu utilizați Repatha** dacă sunteți alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Repatha, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți boli de ficat.

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

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

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea Repatha la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani tratați pentru hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă nu a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 12 ani tratați pentru hipercolesterolemie familială homozigotă nu a fost studiată.

### **Repatha împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

Nu se știe dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau plănuți să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să nu mai alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Repatha nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Repatha conține sodiu**

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

## **3. Cum să utilizați Repatha**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată depinde de afecțiunile preexistente:

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

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

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

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecției de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră, trebuie să fiți instruiți cum să preparați și să administrați Repatha corect. Nu încercați să injectați Repatha până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceți.

Pentru instrucțiuni legate de păstrarea, prepararea și administrarea injecțiilor de Repatha acasă, vă rugăm să citiți secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect.

Înainte de a începe să utilizați Repatha trebuie să respectați o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmați această dietă de scădere a colesterolului și în cursul tratamentului cu Repatha.

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

## **Dacă utilizați mai mult Repatha decât trebuie**

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

## **Dacă uitați să utilizați Repatha**

Dacă uitați să administrați o doză de Repatha, trebuie să administrați Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactați-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză și respectați apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse și frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreții nazale, dureri în gât sau infecții ale sinusurilor (rinofaringită sau infecții ale tractului respirator superior)
- Senzație de rău (greață)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacții la locul de injectare, cum ar fi învinetire, înroșire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacții alergice, inclusiv erupție trecătoare pe piele
- Durere de cap

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Erupții, umflături roșii pe piele însoțite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Umflarea feței, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Repatha**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.



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

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau în cazul în care conține particule mari, flocoane sau particule colorate.

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

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Repatha**

- Substanța activă este evolocumab. Fiecare seringă preumplută conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Repatha și conținutul ambalajului**

Repatha este o soluție injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis și fără particule.

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută de unică utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

### **Fabricantul**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Acest prospect a fost revizuit în**

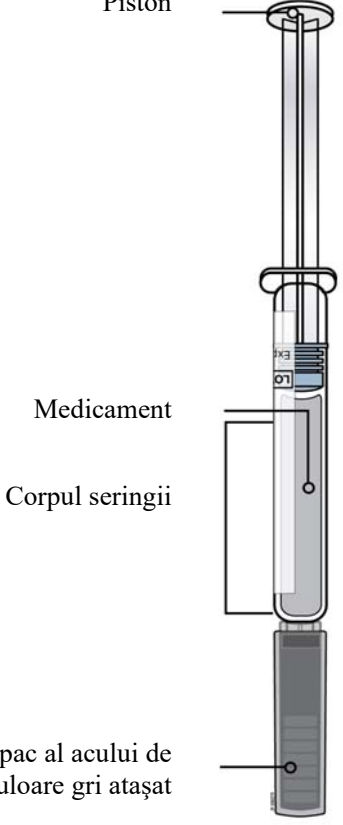
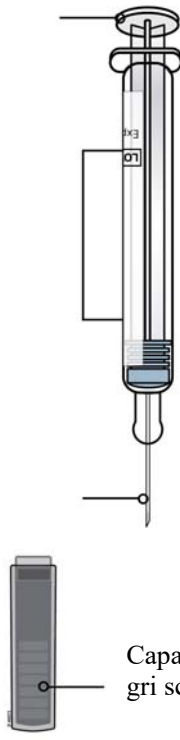

**Alte surse de informații**

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

---

Instrucțiuni de utilizare:  
Repatha seringă preumplută de unică utilizare

### Prezentarea componentelor

Înainte de utilizare	După utilizare
<p data-bbox="430 373 511 405">Piston</p>  <p data-bbox="365 779 511 810">Medicament</p> <p data-bbox="332 863 511 894">Corpul seringii</p> <p data-bbox="300 1125 511 1188">Capac al acului de culoare gri atașat</p>	<p data-bbox="917 373 998 436">Piston folosit</p>  <p data-bbox="901 579 998 674">Corpul seringii folosite</p> <p data-bbox="868 863 998 894">Ac folosit</p> <p data-bbox="1161 1020 1356 1083">Capac de culoare gri scos</p>
	<p data-bbox="397 1438 609 1470">Acul este înăuntru.</p>

### Important

**Înainte de a utiliza Repatha seringă preumplută, citiți aceste informații importante:**

- **Nu trebuie să** congelați seringă preumplută de Repatha sau să utilizați una care a fost congelată.
- **Nu trebuie să** utilizați seringă preumplută de Repatha dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.
- **Nu trebuie să** utilizați seringă preumplută de Repatha dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Părți ale seringii pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu le puteți vedea. Utilizați o seringă preumplută de Repatha nouă.
- **Nu trebuie să** scoateți capacul de culoare gri al acului de pe seringă preumplută de Repatha decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare.

### Etapa 1: Pregătire

**A** **Scoateți ambalajul cu seringă preumplută de Repatha din frigider și așteptați 30 de minute.**

Înainte de injectare, lăsați seringă preumplută în ambalajul original la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.

Verificați dacă numele Repatha apare pe eticheta ambalajului.

- **Nu trebuie să** încercați să încălziți seringă preumplută de Repatha folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu trebuie să** lăsați seringă preumplută de Repatha sub acțiunea directă a luminii solare.
- **Nu trebuie să** agitați seringă preumplută de Repatha.

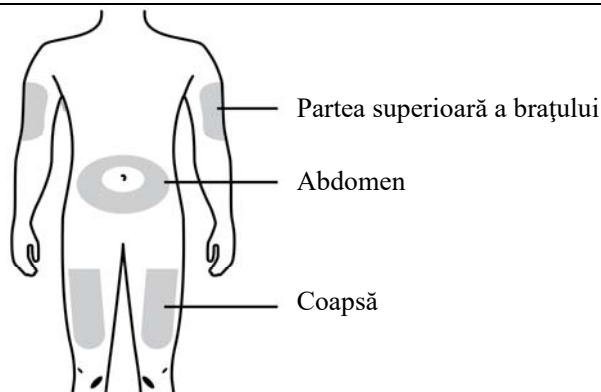
**B** **Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției.**

Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

**Așezați pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată, plană:**

- O tăviță cu seringă preumplută de Repatha.
- Tampon de vată sau tifon.
- Plasture.
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- **Nu utilizați** seringă preumplută de Repatha după data de expirare indicată pe ambalaj.

**C** Alegeți locul de injectare.



**Puteți utiliza:**

- Coapsa.
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 cm din jurul ombilicului.
- Regiunea exterioară a brațului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecția).
- **Nu alegeți** zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrici sau vergeturi.







Alegeți un loc diferit pentru injectare de fiecare dată când trebuie să vă autoadministrați medicamentul. Dacă trebuie să utilizați același loc de injectare asigurați-vă că nu injectați în același punct ca ultima dată.

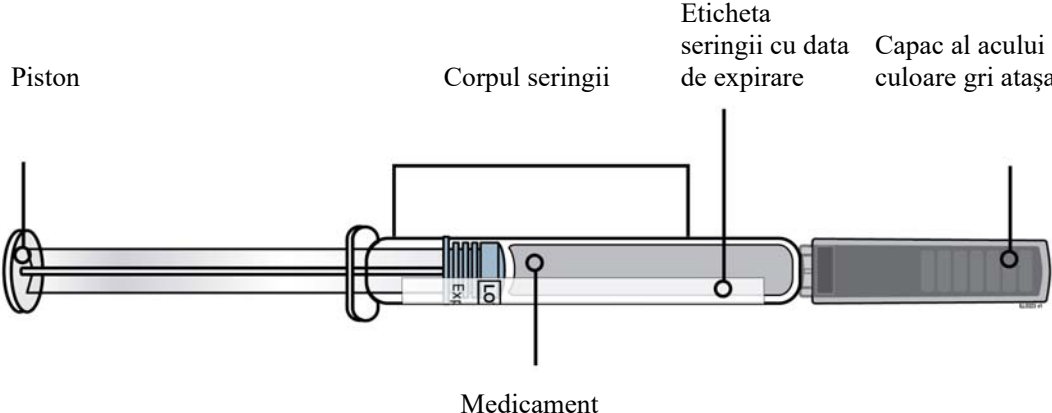
**D** Dezinfectați locul pentru injectare.



Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **Nu atingeți** acest loc de administrare a injecției înainte de injectare.

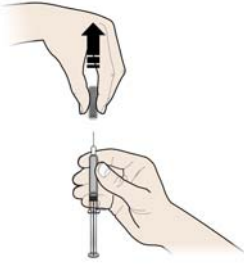
<b>E</b>	<b>Scoateți seringă preumplută din tăviță.</b>
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Întoarceți tăvița</p>  </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Apăsați ușor</p>  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>	
<p>Pentru a scoate seringă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Îndepărtați hârtia cu care este acoperită tăvița.</li> <li>• Așezați tăvița în palmă.</li> <li>• Întoarceți tăvița și apăsați ușor la mijlocul porțiunii posterioare a tăviței pentru ca seringă să cadă în palmă.</li> <li>• Dacă seringă preumplută nu iese din tăviță apăsați ușor porțiunea posterioară a tăviței.</li> <li>• <b>Nu trebuie să</b> ridicați sau să trageți seringă preumplută de piston sau de capacul gri al acului. Acest lucru ar putea deteriora seringă.</li> <li>• <b>Nu trebuie să</b> scoateți capacul de culoare gri al acului de pe seringă preumplută decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare.</li> </ul> <p><b>!</b> Țineți întotdeauna seringă preumplută de corpul seringii.</p>	

<b>F</b>	<b>Inspectați medicamentul și seringă.</b>
	
<p><b>Țineți întotdeauna seringă preumplută de corpul seringii.</b></p> <p><b>Verificați dacă:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Numele Repatha apare pe eticheta seringii preumplute.</li> <li>• Medicamentul din seringă preumplută este limpede și incolor până la galben deschis.</li> <li>• <b>Nu</b> utilizați seringă preumplută dacă orice parte a seringii preumplute pare crăpată sau spartă.</li> <li>• <b>Nu</b> utilizați seringă preumplută dacă capacul de culoare gri al acului lipsește sau nu este atașat în mod corect.</li> <li>• <b>Nu</b> utilizați seringă preumplută dacă medicamentul prezintă modificări de culoare sau conține particule mari, flocoane sau particule colorate.</li> <li>• <b>Nu</b> utilizați seringă preumplută dacă data de expirare de pe seringă preumplută este depășită.</li> </ul>	

## Etapa 2: Pregătire

**A** **Trageți cu atenție de capacul gri al acului dintr-o mișcare, în direcția opusă corpului. Nu lăsați capacul de culoare gri scos mai mult de 5 minute. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.**

1.



Este normal să se vadă o picătură de medicament la vârful acului.

2.



Aruncați imediat capacul în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

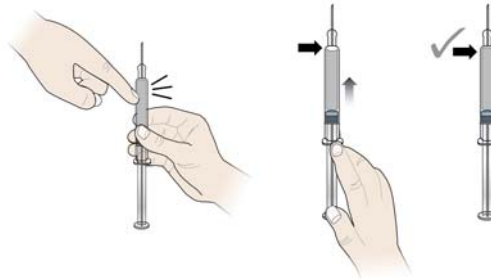
- **Nu trebuie să răsuciți sau îndoiiți capacul gri al acului.** Aceasta poate deteriora acul.
- **Nu trebuie să puneți la loc capacul gri al acului pe seringă preumplută.**

## **B** **Îndepărtați bula/golul de aer.**

Se poate să observați o bulă/un gol de aer în seringă preumplută de Repatha.

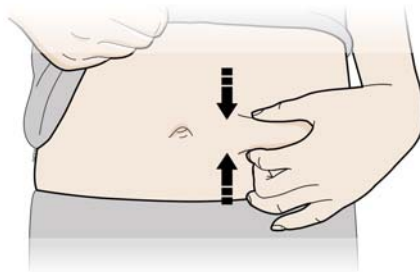
### **Dacă observați o bulă/un gol de aer:**

- Țineți seringă preumplută cu acul în sus.
- Loviți ușor corpul seringii cu degetele până când bula/golul aer se ridică în partea de sus a seringii.
- Împingeți pistonul încet și ușor pentru a elimina aerul din seringă preumplută. Fiți foarte atenți să nu eliminați din medicament.



- **Nu atingeți acul seringii.**

## **C** **CIUPIȚI locul de injectare pentru a crea o suprafață fermă.**



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

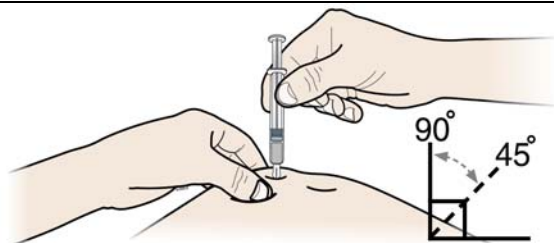


Este important să păstrați pielea prinsă în timp ce injectați medicamentul.



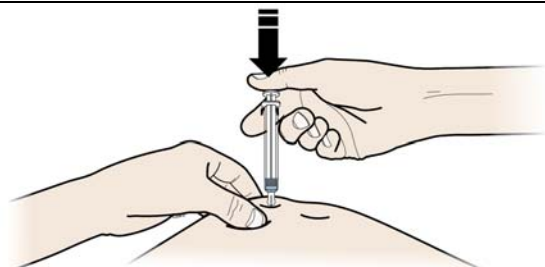
### Etapa 3: Injectați

**A** **ȚINEȚI** în continuare pielea între degete. Introduceți acul în piele la un unghi între 45 și 90 grade.

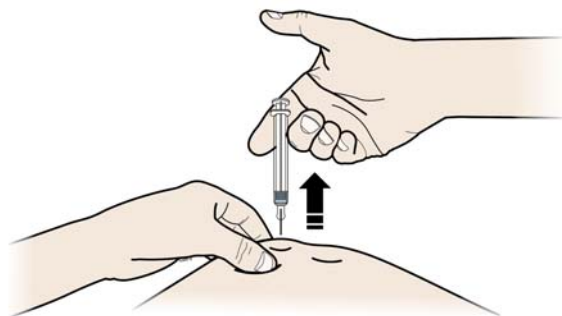


- Nu atingeți pistonul cu degetele în timp ce introduceți acul.

**B** Folosind o presiune lentă și constantă, **ÎMPINGEȚI** pistonul până la capăt până când seringă este goală.



**C** Când terminați de administrat **RIDICAȚI** degetul mare și scoateți ușor seringă din piele.



- Nu puneți la loc capacul de culoare gri al acului pe seringă preumplută utilizată.

#### Etapa 4: Finalizare

**A** Aruncați imediat seringă preumplută utilizată în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite.



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

- Nu reutilizați seringă utilizată.
- Nu utilizați orice medicament rămas în seringă utilizată.
- Nu reciclați seringile preumplute sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.



Nu lăsați seringă utilizată și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

**B** Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. Puneți un plasture dacă este necesar.

- Nu frecați locul de administrare a injecției.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Repatha 140 mg soluție injectabilă în pen preumplut evolocumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha
3. Cum să utilizați Repatha
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează

##### Ce este Repatha și cum acționează

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

Repatha conține substanța activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanță țintă din organism). Evolocumab se atașează de o substanță denumită PCSK9 care influențează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea și inhibarea PCSK9, medicamentul crește cantitatea de colesterol în ficat și astfel scade colesterolul din sânge.

##### Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentrațiilor de colesterol dacă sunteți:

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială și non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 12 ani sau peste și aveți concentrații mari de colesterol în sânge din cauza unei afecțiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează:
  - împreună cu alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol.

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.

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

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha**

**Nu utilizați Repatha** dacă sunteți alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Repatha, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți boli de ficat.

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

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

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea Repatha la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani tratați pentru hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă nu a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 12 ani tratați pentru hipercolesterolemie familială homozigotă nu a fost studiată.

### **Repatha împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

Nu se știe dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau plănuți să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să nu mai alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Repatha nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Repatha conține sodiu**

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

## **3. Cum să utilizați Repatha**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată depinde de afecțiunile preexistente:

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

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

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

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecției de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră, trebuie să fiți instruiți cum să preparați și să administrați Repatha corect. Nu încercați să injectați Repatha până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceți.

Pentru instrucțiuni legate de păstrarea, prepararea și administrarea injecțiilor de Repatha acasă, vă rugăm să citiți secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect. Dacă utilizați penul preumplit, **așezați capătul corect (galben) al penului pe piele înainte de injectare.**

Înainte de a începe să utilizați Repatha trebuie să respectați o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmați această dietă de scădere a colesterolului și în cursul tratamentului cu Repatha.

Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris Repatha în asociere cu un alt medicament care scade colesterolul, urmați instrucțiunile medicului referitoare la modul de administrare al acestor medicamente împreună. În acest caz, vă rugăm să citiți și instrucțiunile de administrare din prospectul aceluia medicament.

## **Dacă utilizați mai mult Repatha decât trebuie**

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

## **Dacă uitați să utilizați Repatha**

Dacă uitați să administrați o doză de Repatha, trebuie să administrați Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactați-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză și respectați apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse și frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreții nazale, dureri în gât sau infecții ale sinusurilor (rinofaringită sau infecții ale tractului respirator superior)
- Senzație de rău (greață)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacții la locul de injectare, cum ar fi învinetire, înroșire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacții alergice, inclusiv erupție trecătoare pe piele
- Durere de cap

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Erupții, umflături roșii pe piele însoțite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Umflarea feței, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Repatha**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Penul preumplut poate fi lăsat în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecția să fie suportată mai bine. După scoaterea de

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau în cazul în care conține particule mari, flocoane sau particule colorate.

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

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Repatha**

- Substanța activă este evolocumab. Fiecare pen SureClick preumplut conține evolocumab 140 mg în 1 ml soluție.
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbit 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Repatha și conținutul ambalajului**

Repatha este o soluție injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis și fără particule.

Fiecare ambalaj conține unul, două, trei sau șase penuri SureClick preumplute de unică utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

### **Fabricantul**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

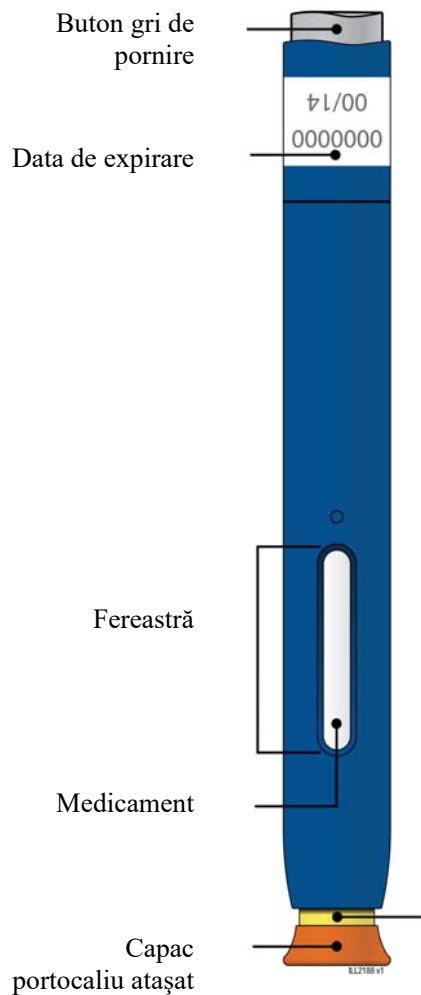
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

Instrucțiuni de utilizare:  
Repatha pen SureClick preumplut de unică utilizare

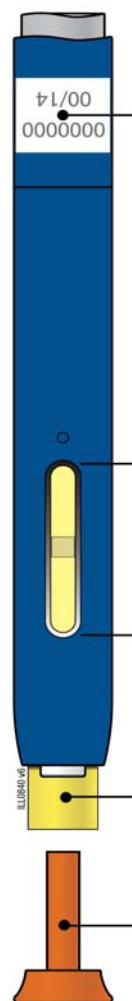
### Prezentarea componentelor

#### Înainte de utilizare



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

#### După utilizare



Data de expirare

Fereastră galbenă (injecția este completă)

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

Capac portocaliu scos

**Important: Acul este înăuntrul dispozitivului de protecție de culoare galbenă.**

### Important

**Înainte de a utiliza Repatha pen preumplut, citiți aceste informații importante:**

- **Nu trebuie să** congelați penul preumplut de Repatha sau să utilizați un pen care a fost congelat.
- **Nu trebuie să** scoateți capacul de culoare portocalie al penului preumplut de Repatha decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare.
- **Nu trebuie să** utilizați penul preumplut de Repatha dacă a fost scăpat pe o suprafață dură. Părți ale penului pot fi sparte chiar dacă dumneavoastră nu le puteți vedea.

### Etapa 1: Pregătire

#### A Scoateți un pen preumplut de Repatha din ambalaj.

1. Ridicați cu grijă și drept penul preumplut din cutie.
  2. Puneți ambalajul original cu restul de penuri preumplute neutilizate înapoi în frigider.
  3. Înainte de injectare, lăsați penul preumplut la temperatura camerei timp de aproximativ 30 de minute.
- **Nu trebuie să** încercați să încălziți penul preumplut folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
  - **Nu trebuie să** lăsați penul preumplut de Repatha sub acțiunea directă a luminii solare.
  - **Nu trebuie să** agitați penul preumplut de Repatha.
  - **Nu trebuie să** scoateți capacul de culoare portocalie de pe penul preumplut la acest moment.

#### B Inspectați penul preumplut de Repatha.

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



Capac portocaliu atașat

Fereastră


Medicament

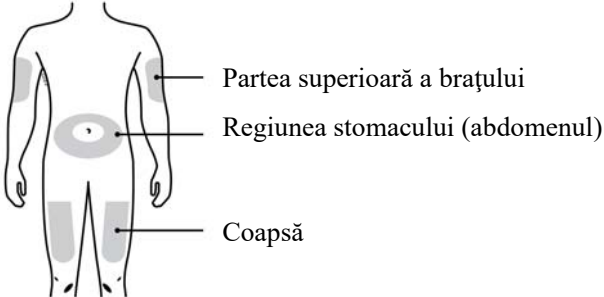
**Asigurați-vă că medicamentul care apare în fereastră este limpede și incolor până la galben deschis.**

**Verificați data de expirare.**

- **Nu utilizați** penul preumplut dacă medicamentul este tulbure, sau prezintă modificări de culoare sau conține bucăți mari, flocoane sau particule.
- **Nu utilizați** penul preumplut dacă orice parte a penului preumplut pare crăpată sau spartă.
- **Nu utilizați** dacă penul preumplut a căzut.
- **Nu utilizați** penul preumplut dacă capacul de culoare portocalie lipsește sau nu este atașat corect.
- **Nu utilizați** penul preumplut dacă data de expirare este depășită.

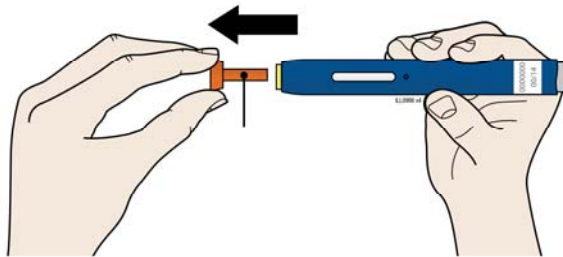
În toate aceste cazuri utilizați un pen preumplut nou.

<b>C</b>	<b>Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției.</b>
<p>Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.</p> <p>Așezați pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penul preumplut nou.</li> <li>• Tampoane cu alcool.</li> <li>• Tampon de vată sau tifon.</li> <li>• Plasture.</li> <li>• Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.</li> </ul>	
	

<b>D</b>	<b>Pregătiți și dezinfecțați locul de injecție.</b>
	
<p><b>Utilizați numai aceste locuri de injecție:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coapsa.</li> <li>• Regiunea stomacului (abdomenul), cu excepția zonei de 5 cm din jurul ombilicului.</li> <li>• Regiunea exterioară a brațului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecția).</li> </ul> <p>Curățați locul injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nu</b> mai atingeți această zonă înainte de injecție.</li> <li>• Alegeți un loc diferit pentru injecție de fiecare dată când trebuie să vă autoadministrați medicamentul. Dacă trebuie să utilizați același loc de injecție asigurați-vă că nu injectați în același punct ca ultima dată.</li> <li>• <b>Nu</b> injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu cicatrice sau vergeturi.</li> </ul>	

## Etapa 2: Pregătire

- A** Scoateți capacul de culoare portocalie trăgându-l, doar atunci când sunteți gata să faceți injecția. **Nu** lăsați capacul de culoare portocalie scos mai mult de **5 minute**. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.



Capac portocaliu

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

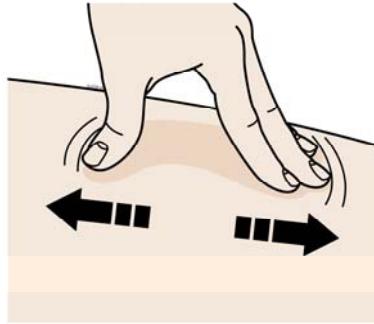
- **Nu trebuie să** răsuciți, îndoiiți sau să faceți mișcări repetate de scoatere/punere a capacului de culoare portocalie.
- **Nu trebuie să** puneți la loc capacul portocaliu pe penul preumplut.
- **Nu trebuie să** puneți degetele pe protecția galbenă de siguranță.

**Important:** Nu scoateți capacul de culoare portocalie de pe penul preumplut decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injecție.

Dacă nu vă puteți injecta, contactați personalul medical care vă tratează.

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

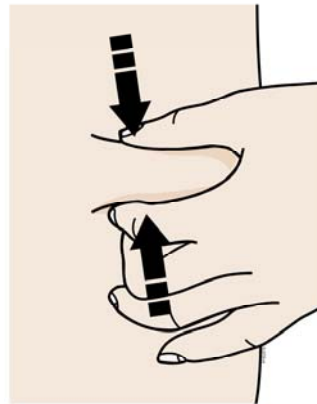
**Metoda prin care întindeți pielea**



Întindeți pielea ferm prin mișcarea degetului mare și a celorlalte degete în direcții opuse, ceea ce creează o zonă de aproximativ 5 centimetri suprafață.

SAU

**Metoda prin care prindeți pielea**



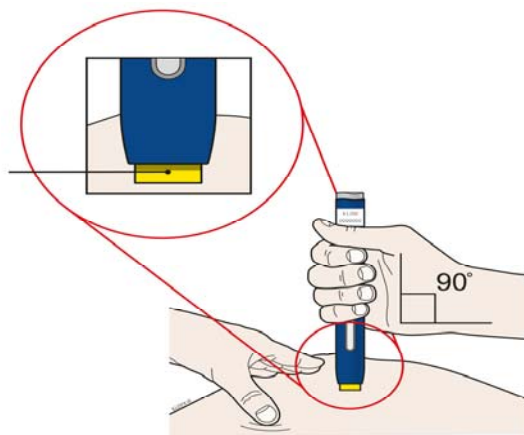
Prindeți ferm pielea între degetul mare și celelalte degete, pentru a forma un pliu de 5 centimetri.

**Important:** Este important să păstrați pielea întinsă sau prinsă între degete în timp ce injectați medicamentul.

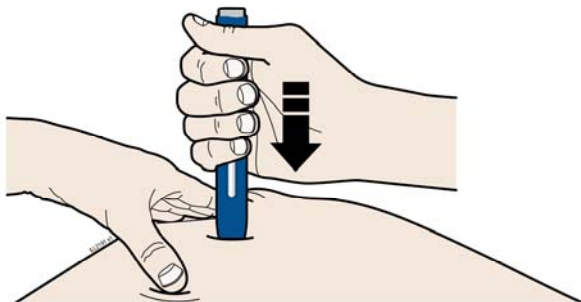
### Etapa 3: Injectați

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

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



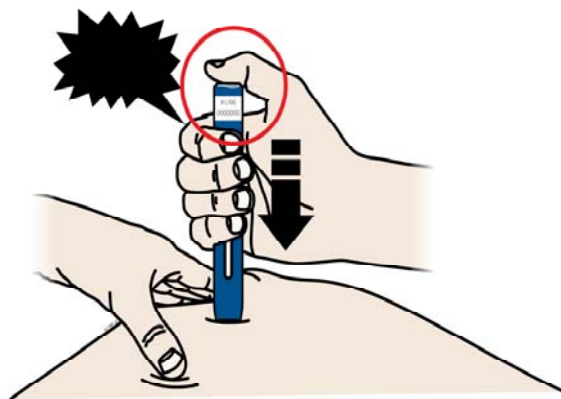
- B** **Apăsați** ferm penul preumplut pe piele până când nu se mai poate mișca.

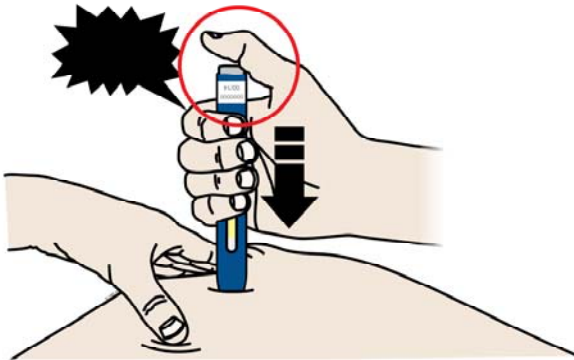
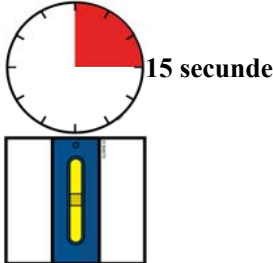
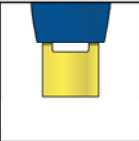


**Important:** Trebuie să împingeți penul în jos dar **nu trebuie** să atingeți butonul gri de pornire până ce nu sunteți gata să injectați.


- C** Când sunteți gata să injectați **apăsați** butonul gri de pornire. Veți auzi un clic.

„clic”



<b>D</b>	<p>Continuați să <b>apăsați</b> penul pe piele. <b>Ridicați</b> apoi degetul mare, ținând în continuare penul preumplut pe piele. Injecția poate dura aproximativ 15 secunde.</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div data-bbox="337 247 410 279">„clic”</div> <div data-bbox="428 247 998 604">  </div> <div data-bbox="1089 218 1360 478">  <p>15 secunde</p> </div> </div> <p data-bbox="1089 485 1369 636">Fereastra devine, din transparentă, galbenă după finalizarea injecției. Este posibil să auziți un al doilea clic.</p>	
	<p><b>NOTĂ:</b> După ce îndepărtați penul preumplut de pe piele, acul va fi acoperit automat.</p>

#### Etapa 4: Finalizare

<b>A</b>	<p><b>Aruncați penul preumplut utilizat și capacul de culoare portocalie al acului.</b></p>
<div style="text-align: center;">  </div>	
<p>Aruncați penul preumplut utilizat și capacul de culoare portocalie al acului în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite.</p> <p>Discutați cu personalul medical care vă tratează despre cum să eliminați în mod corespunzător penurile. Pot exista reglementări locale în acest sens.</p> <p>Nu lăsați penul preumplut utilizat și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nu trebuie să reutilizați penul preumplut.</b></li> <li>• <b>Nu trebuie să repuneți capacul penului preumplut sau să puneți degetele pe protecția de siguranță de culoare galbenă.</b></li> <li>• <b>Nu trebuie să reciclați penul preumplut sau recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite; nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.</b></li> </ul>	

<b>B</b>	<p><b>Examinați locul de administrare a injecției.</b></p>
<p>Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. <b>Nu</b> frecați locul de administrare a injecției. Puneți un plasture dacă este necesar.</p>	



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Repatha 420 mg soluție injectabilă în cartuș evolocumab

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha
3. Cum să utilizați Repatha
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Repatha
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Repatha și pentru ce se utilizează

##### Ce este Repatha și cum acționează

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

Repatha conține substanța activă denumită evolocumab, un anticorp monoclonal (un tip special de proteină, desemnată să se lege de o substanță țintă din organism). Evolocumab se atașează de o substanță denumită PCSK9 care influențează capacitatea ficatului de a asimila colesterolul. Prin legarea și inhibarea PCSK9, medicamentul crește cantitatea de colesterol în ficat și astfel scade colesterolul din sânge.

##### Pentru ce se utilizează Repatha

Repatha se utilizează în asociere cu dieta dumneavoastră de scădere a concentrațiilor de colesterol dacă sunteți:

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge (hipercolesterolemie primară [heterozigotă familială și non-familială] sau dislipidemie mixtă). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.
- copil sau adolescent cu vârsta de 12 ani sau peste și aveți concentrații mari de colesterol în sânge din cauza unei afecțiuni care există în familia dumneavoastră (hipercolesterolemie familială homozigotă sau HoFH). Se administrează:
  - împreună cu alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol.

- adult și aveți o concentrație mare de colesterol în sânge și o boală cardiovasculară aterosclerotică stabilită (antecedente de atac de cord, accident vascular cerebral sau probleme la nivelul vaselor de sânge). Se administrează:
  - împreună cu o statină sau alte medicamente care reduc concentrațiile de colesterol, în cazul în care utilizarea unei statine la doza maximă nu scade suficient concentrațiile de colesterol.
  - singur sau împreună cu alte medicamente care reduc nivelul de colesterol atunci când statinele nu funcționează bine sau nu pot fi utilizate.

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

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Repatha**

**Nu utilizați Repatha** dacă sunteți alergic la evolocumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Repatha, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți boli de ficat.

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea acest medicament, medicul sau farmacistul dumneavoastră trebuie să înregistreze în dosarul dumneavoastră de pacient numele și numărul de lot ale medicamentului care v-a fost administrat. Vă sugerăm să vă notați și dumneavoastră aceste detalii, pentru situația în care aceste informații vor fi solicitate în viitor.

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea Repatha la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani tratați pentru hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă nu a fost studiată.

Utilizarea Repatha la copii cu vârsta sub 12 ani tratați pentru hipercolesterolemie familială homozigotă nu a fost studiată.

### **Repatha împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

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

Nu se știe dacă Repatha se elimină în laptele matern.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau planuiți să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să nu mai alăptați sau dacă trebuie să întrerupeți administrarea Repatha, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Repatha pentru mamă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Repatha nu are influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **Repatha conține sodiu**

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

### **3. Cum să utilizați Repatha**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată depinde de afecțiunile preexistente:

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

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

Dacă medicul dumneavoastră decide că administrarea injecției de Repatha poate fi efectuată de dumneavoastră sau de persoana care are grijă de dumneavoastră cu ajutorul mini-dozatorului automat, trebuie să fiți instruiți cum să preparați și să administrați Repatha corect. Nu încercați să utilizați mini-dozatorul automat până ce medicul dumneavoastră sau asistenta medicală nu vă vor arăta cum să o faceți. Se recomandă ca adolescenții de 12 și 13 ani să fie supravegheați de o persoană adultă atunci când utilizează mini-dozatorul automat.

Pentru instrucțiuni legate de păstrarea, prepararea și utilizarea mini-dozatorului automat Repatha acasă, vă rugăm să citiți secțiunea „Instrucțiuni de utilizare” de la finalul acestui prospect.

Înainte de a începe să utilizați Repatha trebuie să respectați o dietă pentru scăderea colesterolului. Trebuie să urmați această dietă de scădere a colesterolului și în cursul tratamentului cu Repatha.

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

### **Dacă utilizați mai mult Repatha decât trebuie**

Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.

## **Dacă uitați să utilizați Repatha**

Dacă uitați să administrați o doză de Repatha, trebuie să administrați Repatha cât mai curând posibil după doza uitată. Contactați-l apoi pe medicul dumneavoastră care vă va spune când trebuie programată următoarea doză și respectați apoi noua programare, exact cum v-a spus medicul.

## **4. Reacții adverse posibile**

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

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă (temperatură mare, durere în gât, nas înfundat, tuse și frisoane)
- Răceală, care se manifestă prin secreții nazale, dureri în gât sau infecții ale sinusurilor (rinofaringită sau infecții ale tractului respirator superior)
- Senzație de rău (greață)
- Durere de spate
- Dureri articulare (artralgii)
- Durere musculară
- Reacții la locul de injectare, cum ar fi învinețire, înroșire, sângerare, durere sau tumefiere
- Reacții alergice, inclusiv erupție trecătoare pe piele
- Durere de cap

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Erupții, umflături roșii pe piele însoțite de mâncărime (urticarie)
- Simptome asemănătoare gripei

**Rare** (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Umflarea feței, gurii, limbii sau gâtului (angioedem)

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Repatha**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau în cazul în care conține particule mari, flocoane sau particule colorate.

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

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Repatha**

- Substanța activă este evolocumab. Fiecare cartuș conține evolocumab 420 mg în 3,5 ml soluție (120 mg/ml).
- Celelalte componente sunt prolină, acid acetic glacial, polisorbitat 80, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Repatha și conținutul ambalajului**

Repatha este o soluție injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis și fără particule.

Fiecare ambalaj conține un cartuș de unică utilizare însoțit de un mini-dozator automat de unică utilizare.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

### **Fabricantul**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Acest prospect a fost revizuit în**

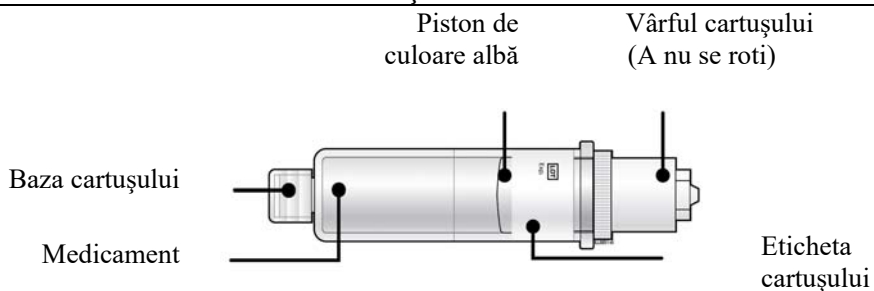
**Alte surse de informații**

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

Instrucțiuni de utilizare:  
 Repatha mini-dozator automat de unică utilizare și cartuș

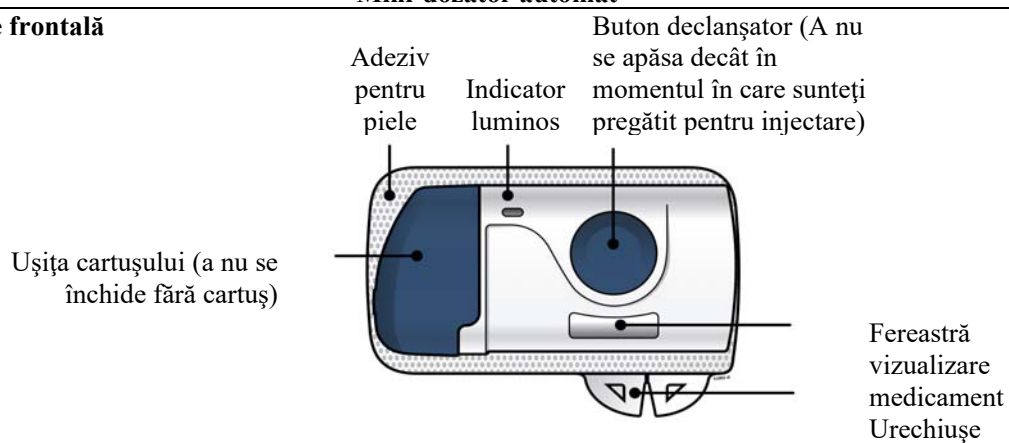
**Prezentarea componentelor**

**Cartuș**

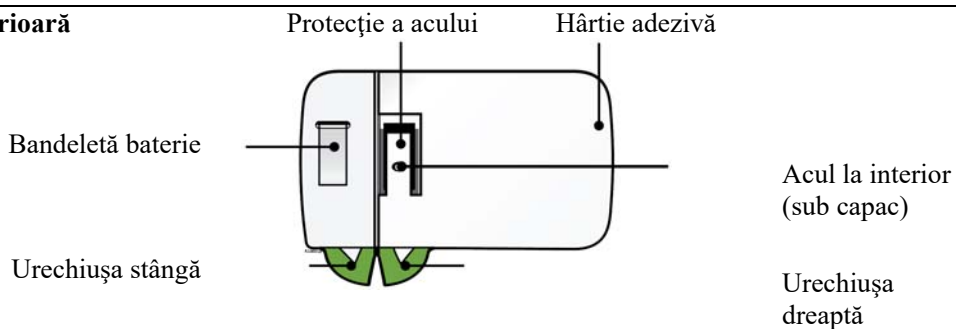


**Mini-dozator automat**

**Vedere frontală**



**Vedere posterioară**



**Important:** Acul este înăuntru.



### Important

**Înainte de a utiliza mini-dozatorul automat și cartușul cu Repatha, citiți aceste informații importante:**

#### **Păstrarea mini-dozatorului automat și a cartușului**

- Nu lăsați mini-dozatorul automat și cartușul la vederea și îndemâna copiilor.
- **Nu** lăsați mini-dozatorul automat și cartușul la temperaturi extreme de cald sau rece. De exemplu nu le lăsați în torpedoul sau în compartimentul pentru bagaje al mașinii. A **nu** se congela.

#### **Folosirea mini-dozatorului automat și a cartușului**

- Nu agitați mini-dozatorul automat sau cartușul.
- **Nu** scoateți mini-dozatorul automat și cartușul din cutie sau din tăvița transparentă decât în momentul în care sunteți pregătit pentru injectare.
- **Nu** atingeți butonul declanșator decât după ce mini-dozatorul automat încărcat și cartușul sunt bine așezate pe piele și pregătite pentru injectare.
- Puteți apăsa numai o singură dată butonul declanșator. Dacă survine o eroare, mini-dozatorul automat devine neutilizabil.
- **Nu** utilizați mini-dozatorul automat și cartușul dacă oricare dintre acestea au fost scăpate pe o suprafață dură. Este posibil ca oricare dintre acestea să se fi deteriorat chiar dacă nu observați fisura. Utilizați un mini-dozator automat și un cartuș nou.
- **Nu** reutilizați mini-dozatorul automat și cartușul. Mini-dozatorul automat și cartușul sunt destinate unei singure utilizări.
- **Nu** permiteți contactul dintre mini-dozatorul automat și apă sau orice alte lichide. Conține componente electronice care nu trebuie să se ude.
- Mini-dozatorul automat de unică utilizare pentru injectare subcutanată este conceput numai pentru utilizarea împreună cu cartușul.

Dacă survine oricare dintre situațiile de mai sus, utilizați un mini-dozator automat și un cartuș nou. Un cadru medical care are cunoștințe referitoare la Repatha va putea să vă răspundă la întrebări.

### Etapa 1: Pregătire

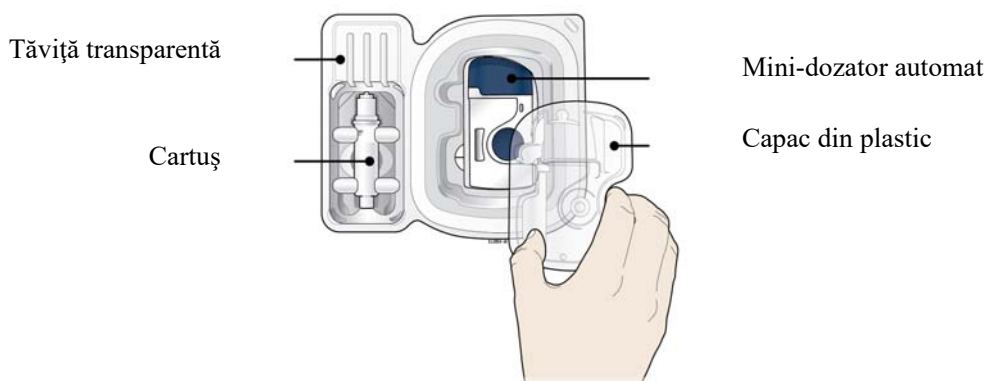
**A** Scoateți cutia cu mini-dozatorul automat și cartușul de la frigider. Așteptați 45 de minute.

**Important:** Așteptați cel puțin 45 de minute pentru ca mini-dozatorul automat și cartușul să ajungă natural la temperatura camerei în cutie, înainte de injectare.

- **Nu** încercați să încălziți cartușul folosind o sursă de căldură cum ar fi apă fierbinte sau cuptorul cu microunde.
- **Nu** agitați mini-dozatorul automat și cartușul.
- **Nu** utilizați dacă oricare dintre componentele cartușului pare deteriorată sau fisurată.
- **Nu** utilizați dacă data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei este depășită.

Dacă survine oricare dintre situațiile de mai sus, utilizați un mini-dozator automat și un cartuș nou.

**B** Deschideți cutia și dezlipiți folia albă de hârtie. Scoateți capacul mini-dozatorului automat din tăvița transparentă.



Lăsați mini-dozatorul automat și cartușul în tăvița transparentă până când sunteți pregătit pentru injectare.

- Nu apăsați butonul declanșator decât atunci când mini-dozatorul automat este lipit pe piele și sunteți pregătit pentru injectare.
- Nu utilizați dacă folia albă de hârtie nu este prezentă sau este deteriorată.

**C** Adunați toate materialele care vă sunt necesare pentru administrarea injecției și apoi spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

Așezați pe o suprafață de lucru curată, bine iluminată:

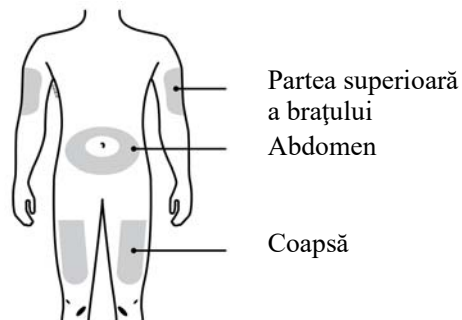
- Tăvița transparentă care conține mini-dozatorul automat și cartușul
- Tamponane cu alcool
- Tampon de vată sau tifon
- Plasture
- Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite



**D** Alegeți locul unde veți așeza mini-dozatorul automat. Utilizați partea exterioară a brațului numai în cazul în care altă persoană administrează injecția.

**Puteți utiliza:**

- Coapsa
- Abdomenul, cu excepția zonei de 5 cm din jurul ombilicului
- Regiunea exterioară a brațului (numai în cazul în care o altă persoană vă administrează injecția)



Dezinfectați locul de administrare a injecției cu un tampon cu alcool. Lăsați pielea să se usuce.

- **Nu** mai atingeți această zonă înainte de injecție.
- **Nu** injectați în zone în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață sau unde este întărită. Evitați injectarea în zonele cu riduri, pliuri, cicatrice, vergeturi, alunițe și pilozitate excesivă.

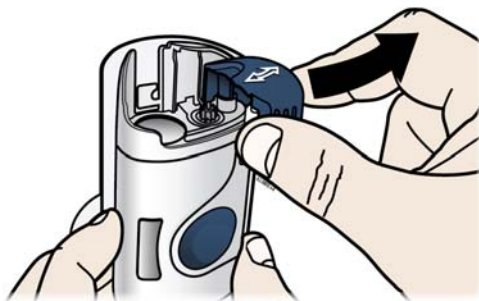
Dacă doriți să utilizați același loc de injecție asigurați-vă că nu injectați în același punct ca ultima dată.

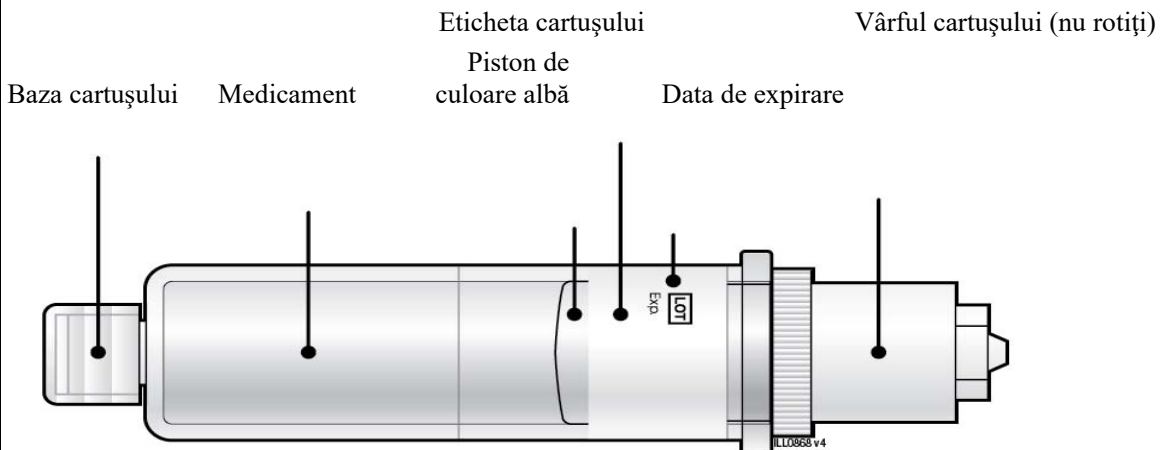
**Important: Pentru a așeza mini-dozatorul automat în maniera corectă, este important să utilizați o suprafață unde pielea este fermă și netedă.**

**Etapa 2: Pregătire**

**E** Deschideți mini-dozatorul automat rotind spre dreapta ușița cartușului. Apoi, lăsați ușița deschisă.

**Nu** apăsați butonul declanșator decât atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției.

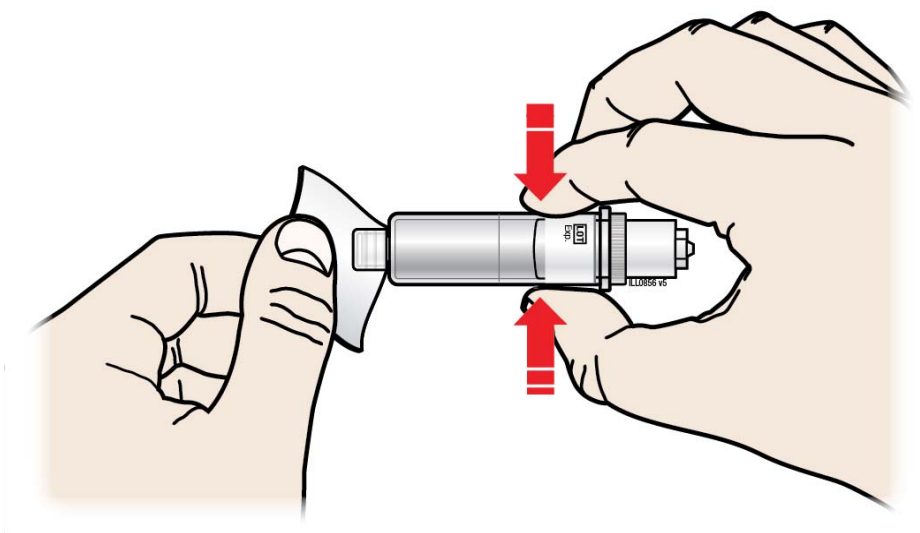


**F    Inspectați cartușul.**

**Asigurați-vă că medicamentul din cartuș este limpede și cu aspect de la incolor la ușor gălbui.**

- **Nu** utilizați dacă medicamentul este tulbure sau dacă prezintă modificări de culoare, flocoane sau particule.
- **Nu** utilizați dacă oricare dintre componentele cartușului pare deteriorată sau fisurată.
- **Nu** utilizați în cazul în care lipsesc componente ale cartușului sau dacă nu sunt bine atașate.
- **Nu** utilizați dacă data de expirare înscrisă pe cartuș este depășită.

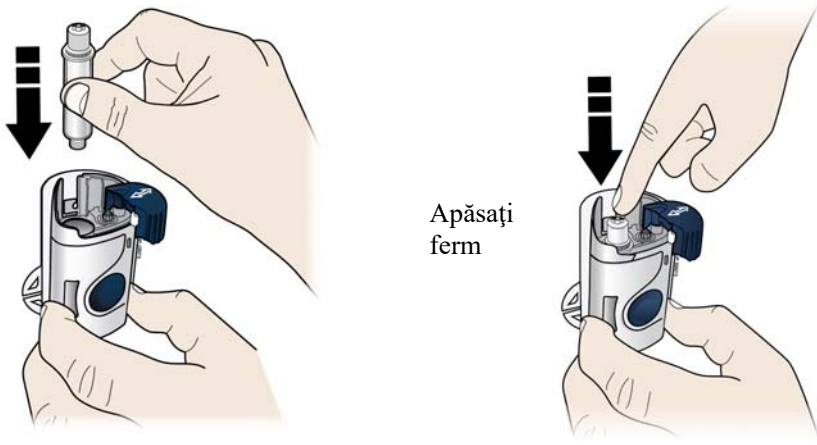
Dacă survine oricare dintre situațiile de mai sus, utilizați un mini-dozator automat și un cartuș nou.

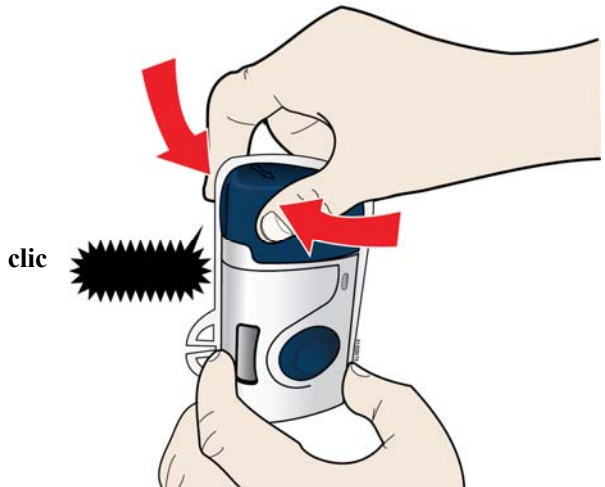
**G    Curățați baza cartușului.**

**Prindeți aici**

Cu o mână, țineți corpul cartușului și curățați baza cartușului cu un tampon cu alcool.

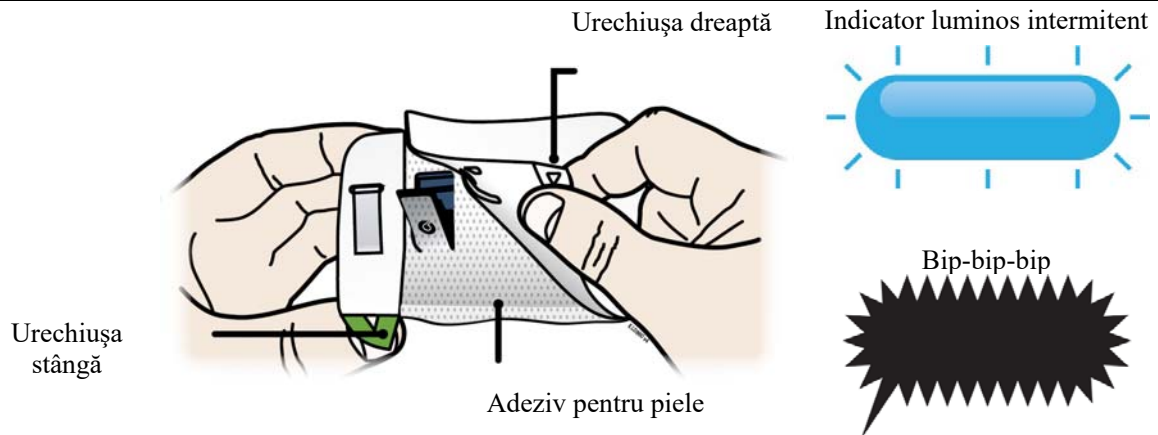
- **Nu** atingeți baza cartușului după ce ați curățat-o cu tamponul cu alcool.
- **Nu** scoateți sau rotiți vârful sau baza cartușului.

<b>H</b>	<b>Încărcați cartușul dezinfectat în mini-dozatorul automat și apăsați ferm pe vârf până se fixează.</b>
<p>Încărcați cartușul în poziție dreaptă</p>	 <p>Apăsați ferm</p>
<p>Introduceți mai întâi baza cartușului.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nu</b> introduceți cartușul de mai mult de 5 minute înainte de injectare. Aceasta poate duce la uscarea medicamentului.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nu</b> atingeți butonul declanșator decât după ce ați așezat pe piele mini-dozatorul automat încărcat.</li> </ul>	

<b>I</b>	<b>Rotiți ușița spre stânga. Apoi, strângeți cu putere până se închide ferm.</b>
<p style="text-align: center;"><b>Strângeți cu putere</b></p>  <p>clic</p>	
<p>Asigurați-vă că este bine poziționat cartușul în mini-dozatorul automat înainte de a închide ușița.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nu</b> închideți ușița dacă lipsește cartușul sau dacă acesta nu este introdus complet.</li> <li>• <b>Nu</b> atingeți butonul declanșator decât după ce ați așezat pe piele mini-dozatorul automat încărcat.</li> </ul> <p><b>Important:</b> După ce încărcați mini-dozatorul automat, treceți imediat la următoarea etapă.</p>	

### Etapa 3: Injectare

**J** **Trageți de** ambele urechiușe de culoare verde pentru a expune adezivul. Mini-dozatorul automat este pornit atunci când indicatorul luminos de culoare albastră clipește.

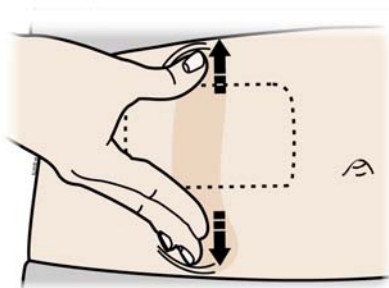


După încărcare, pentru a porni mini-dozatorul automat trageți de ambele urechiușe de culoare verde și le îndepărtați. Veți auzi un sunet intermitent și veți vedea clipind indicatorul luminos de culoare albastră.

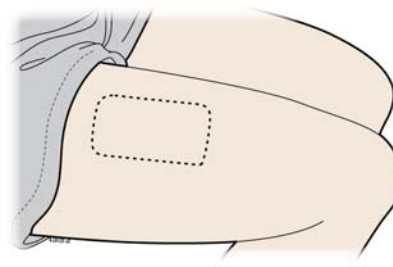
- **Nu** atingeți adezivul pentru piele.
- **Nu** atingeți butonul declanșator decât după ce ați așezat pe piele mini doзаторul automat încărcat.
- **Nu** atingeți sau contaminați zona de protecție a acului.
- **Nu** așezați mini-dozatorul automat încărcat pe piele dacă indicatorul luminos clipește roșu mai mult de 5 secunde.
- **Nu** încercați să dezlipiți suprafața adezivă pentru piele de pe spatele mini-dozatorului automat.
- **Nu** lipiți între ele marginile suprafeței adezive pentru piele.

**K** **Pentru a atașa corect mini-dozatorul automat, pregătiți și curățați un loc pentru administrarea injecției unde există pilozitate redusă sau unde puteți tunde părul. Utilizați o suprafață unde pielea este fermă și netedă.**

Așezare pe abdomen



Așezare pe coapsă



SAU

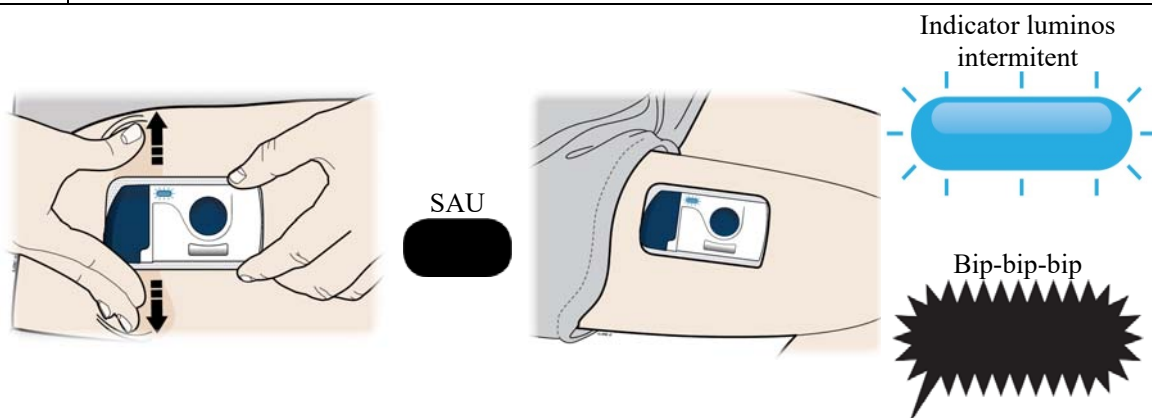


Plasare prin întinderea pielii pe abdomen

**Nu plasați** prin întinderea pielii pe coapsă

**Important: Adoptați o poziție a corpului care nu duce la formarea de pliuri și umflături ale pielii.**

**L** Când indicatorul luminos clipește albastru, mini-dozatorul automat este pregătit pentru utilizare. **Mentineți pielea întinsă** (numai în cazul aplicării pe abdomen). Țineți mini-dozatorul automat încărcat cu indicatorul luminos de culoare albastră la vedere și așezați-l pe piele. Este posibil să auziți sunete intermitente.

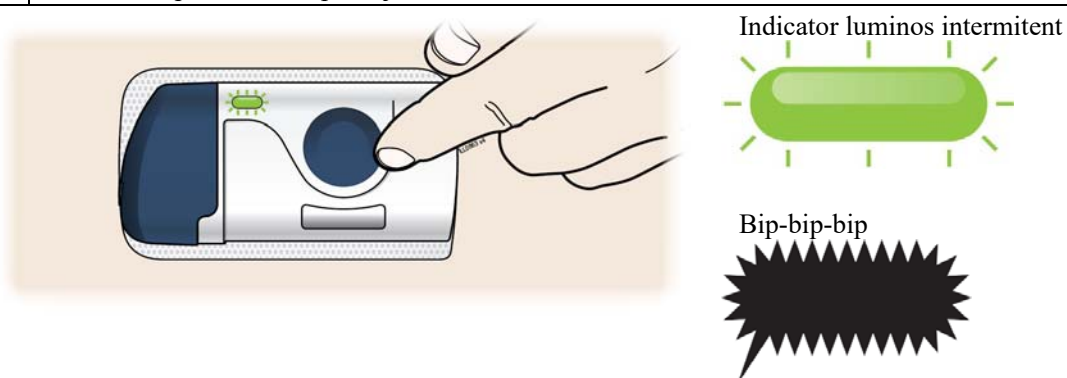


Mini-dozatorul automat încărcat va adera la piele. Asigurați-vă că toată suprafața adezivă este lipită pe piele. Pentru a asigura lipirea completă, treceți cu degetul peste marginile suprafeței adezive.

Asigurați-vă că mini-dozatorul automat încărcat nu este în apropierea hainelor și că este într-o poziție care vă permite să vedeți tot timpul lumina albastră.

- Nu încercați să schimbați poziția mini-dozatorului automat încărcat după ce a fost plasat pe piele.

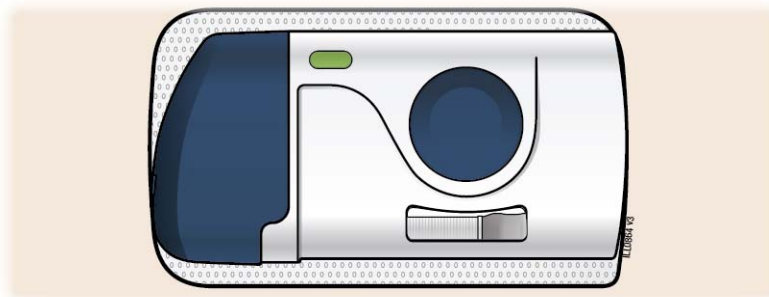
**M** Apăsați cu putere și eliberați butonul declanșator. Indicatorul luminos de culoare verde și un clic indică faptul că a început injectarea.



- Este posibil să auziți un sunet de pompare.
- Este posibil să simțiți o înțepătură de ac.
- Asigurați-vă că vedeți culoarea verde pentru semnalul luminos intermitent.
- Este posibil să auziți sunete intermitente care indică faptul că injectarea a început.

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

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



**Este normal ca în timpul injecției să se audă cum pornește și se oprește un sunet ca de pompă.**

- În timpul injecției pot fi efectuate activități fizice moderate, cum ar fi a merge pe jos, a vă întinde și a vă apleca după obiecte.

**Injecția este încheiată atunci când:**

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

Indicator luminos intermitent



5 minute



Indicator luminos constant



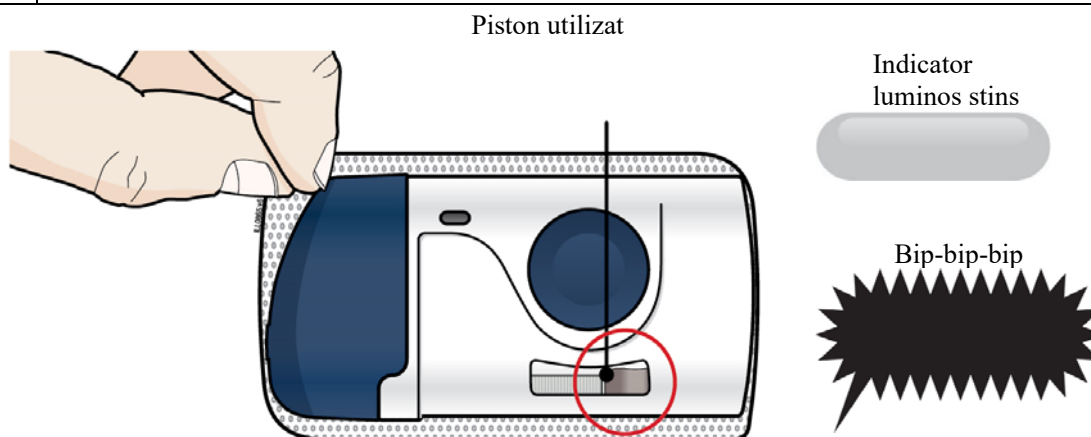
Bip-bip-bip





#### Etapa 4: Finalizare

**O** După încheierea injectării, prindeți de suprafața adezivă pentru a dezlipi cu atenție mini-dozatorul automat de pe piele. După dezlipire, verificați fereastra de vizualizare a medicamentului. Lumina verde ar trebui să fie acum stinsă.



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

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

**P** Aruncați mini-dozatorul automat utilizat în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

- Mini-dozatorul automat conține baterii, componente electronice și un ac.
- Puneți mini-dozatorul automat utilizat în recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați mini-dozatorul automat pe calea reziduurilor menajere.
- Discutați cu personalul medical care vă tratează despre cum trebuie aruncat acest dispozitiv în mod corespunzător. Pot exista reglementări locale în acest sens.
- **Nu** scoateți cartușul utilizat din mini-dozatorul automat.
- **Nu** reutilizați mini-dozatorul automat.
- **Nu** reciclați mini-dozatorul automat sau recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite și nu le aruncați pe calea reziduurilor menajere.



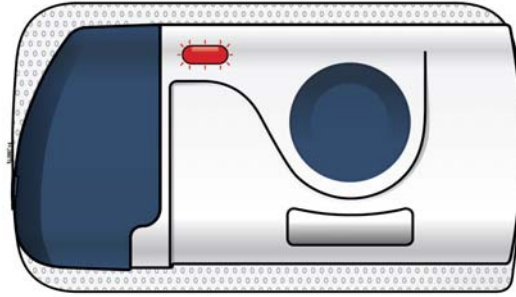
**Important:** Nu lăsați niciodată recipientul special pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

**Q** Examinați locul de administrare a injecției.

Dacă vedeți sânge, țineți apăsat un tampon de vată sau o compresă sterilă pe locul respectiv. **Nu** frecați locul de administrare a injecției. Puneți un plasture dacă este necesar.

### Probleme de funcționare

Cum trebuie să procedați dacă indicatorul luminos al mini-dozatorului automat încărcat clipește intermitent pe culoarea roșie în mod continuu și auziți sunete intermitente.



Indicator luminos intermitent de avertizare



bip-bip-bip-bip-bip



**Încetați utilizarea** mini-dozatorului automat încărcat. Dacă mini-dozatorul automat este lipit de piele, îndepărtați-l cu grijă.

### Condiții de mediu suplimentare

Limitele relative ale intervalului de umezeală sunt 15% - 85%.

Limitele intervalului de altitudine sunt între -300 metri și 3500 metri.







În timpul injectării, țineți mini-dozatorul automat la minimum 30 cm distanță de alte dispozitive electronice cum ar fi telefoanele mobile.

Avertizare: Nu interveniți asupra dispozitivului.

Limitele intervalului de temperatură în care poate funcționa mini-dozatorul automat sunt 15°C - 40°C.

[www.devicepatents.com](http://www.devicepatents.com)

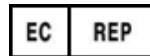
### TABLOU DE SIMBOLURI

					
Nu utilizați dacă ambalajul este deteriorat	Ferțiți de umezeală	Consultați Instrucțiunile de utilizare	Componentă aplicată de tip BF	De unică utilizare	Sterilizat folosind oxid de etilenă

CE 0344



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



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

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru evolocumab, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În ciuda lipsei unui mecanism plauzibil, având în vedere datele disponibile privind cefaleea din studiile clinice și raportările spontane, inclusiv din 600 de cazuri cu o relație temporală strânsă, un răspuns pozitiv la întreruperea tratamentului și/sau reluarea tratamentului sau retragerea Repatha, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între evolocumab și cefalee este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament ale medicamentelor care conțin evolocumab trebuie modificate corespunzător. S-a actualizat pct. 4.8 din RCP pentru a adăuga reacția adversă durere de cap cu frecvență necunoscută. Prospectul este actualizat în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru evolocumab, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin evolocumab este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.