

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

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

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Repatha está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

El efecto de Repatha en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciben aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada; ver sección 4.4 para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en niños menores de 12 años en la indicación para hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Repatha se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Repatha no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

La dosis de 420 mg una vez al mes o cada dos semanas se debe administrar utilizando tres jeringas precargadas administradas consecutivamente dentro de un intervalo de 30 minutos.

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

Cada jeringa precargada es de un solo uso.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6 y las instrucciones de uso que se incluyen en el envase.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) no han sido estudiados (ver sección 5.3). Repatha se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados (ver sección 5.3). Repatha se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural

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

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Repatha.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

Se desconoce si evolocumab se excreta en la leche materna.

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos pivotaes en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, con las dosis recomendadas, fueron nasofaringitis (4,8%), infección respiratoria del tracto superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta e hipercolesterolemia familiar homocigótica se muestran en la tabla 1, que aparece a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas con Repatha

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Infección respiratoria del tracto superior	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Erupción cutánea	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Artralgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ¹	Frecuentes

¹Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron eritema, dolor y hematoma en la zona de inyección.

Población pediátrica

La experiencia con Repatha en pacientes pediátricos es limitada. En los estudios clínicos se incluyeron catorce pacientes con edades entre ≥ 12 y < 18 que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Población de edad avanzada

Aunque no se observaron problemas de seguridad en los pacientes mayores de 75 años, los datos son limitados en este subgrupo de edad.

De los 6.026 pacientes totales incluidos en los estudios clínicos de Repatha, 1.779 (30%) tenían ≥ 65 años y 223 (4%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 0,1% de los pacientes (7 de cada 4.846 pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta y 0 de cada 80 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica) tratados con al menos una dosis de Repatha dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión (4 de estos pacientes presentaron anticuerpos transitorios). Los pacientes cuyo suero dio positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dio positivo. La presencia de anticuerpos de unión anti-evolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de Repatha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Repatha. En caso de sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente y establecer las medidas de apoyo necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Los regímenes subcutáneos de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes resultaron equivalentes en lo que a la reducción media de C-LDL se refiere (media de las semanas 10 y 12) al provocar ambos una reducción de entre el 57 y el 72% respecto al valor basal en comparación con placebo. El tratamiento con Repatha provocó una reducción similar de C-LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. El efecto de reducción de C-LDL es continuado; la mayor duración evaluada fue de 112 semanas.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

Con Repatha, la reducción de C-LDL de entre el 55 y el 75% aproximadamente se logró incluso en la semana 1 y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. La respuesta máxima por lo general se obtuvo en el plazo de 1 o 2 semanas tras iniciar el tratamiento con 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes.

En el 80-85% de todos los pacientes tratados con cualquiera de estas dosis, Repatha demostró una reducción de C-LDL $\geq 50\%$ en la media de las semanas 10 y 12. Hasta un 99% de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Repatha lograron un C-LDL $< 2,6$ mmol/l y hasta un 95% lograron un C-LDL $< 1,8$ mmol/l en la media de las semanas 10 y 12.

Ambas dosis de Repatha resultaron eficaces respecto a placebo y ezetimiba en todos los subgrupos, sin diferencias notables entre ellos; los subgrupos estaban determinados por la edad, raza, sexo, región, índice de masa corporal, riesgo según el Programa Nacional de Educación en Colesterol, tabaquismo actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CC) basales, antecedentes familiares de CC prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico o ninguno), hipertensión, dosis e intensidad de estatinas, PCSK9 libre basal, C-LDL basal y TG basal.

Repatha redujo el C-LDL, C-no-HDL, ApoB, CT, Lp(a), C-VLDL, TG, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1, y aumentó el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta.

Repatha fue superior a ezetimiba en la reducción de C-LDL, CT, ApoB, C-no-HDL, Lp(a), CT/C-HDL y ApoB/ApoA1.

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

LAPLACE-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 12 semanas de duración en el que participaron 1896 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que fueron aleatorizados para recibir Repatha en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Repatha se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina.

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

RUTHERFORD-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,05$) (ver tabla 2).

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos de rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina combinadas)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75;-69)	-60 ^b (-63;-58)	-56 ^b (-58;-53)	-41 ^b (-43;-39)	-30 ^b (-35;-25)	-18 ^b (-23;-14)	6 ^b (4;8)	-17 ^b (-22;-13)	3 ^b (1;5)	-45 ^b (-47;-42)	-56 ^b (-59;-53)
	420mg QM (n = 562)	-69 ^b (-73;-65)	-60 ^b (-63;-57)	-56 ^b (-58;-53)	-40 ^b (-42;-37)	-27 ^b (-31;-24)	-22 ^b (-28;-17)	8 ^b (6;10)	-23 ^b (-28;-17)	5 ^b (3;7)	-46 ^b (-48;-43)	-58 ^b (-60;-55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2W (n = 110)	-61 ^b (-67;-55)	-56 ^b (-61;-51)	-49 ^b (-54;-44)	-42 ^b (-46;-38)	-31 ^b (-38;-24)	-23 ^b (-29;-16)	8 ^b (4;12)	-23 ^b (-29;-15)	7 ^a (3;12)	-47 ^b (-51;-42)	-53 (-58;-48)
	420 mg QM (n = 110)	-66 ^b (-72;-61)	-60 ^b (-65;-55)	-55 ^b (-60;-50)	-44 ^b (-48;-40)	-31 ^b (-38;-24)	-16 ^b (-23;-8)	9 ^b (5;14)	-17 ^b (-24;-9)	5 ^a (1;9)	-49 ^b (-54;-44)	-56 ^b (-61;-50)

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

Pacientes intolerantes a las estatinas

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

Tratamiento en ausencia de estatinas

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

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupo de atorvastatina combinada)	140 mg Q2W (n = 219)	-43 ^c (-50; -37)	-34 ^c (-39; -30)	-34 ^c (-38; -30)	-23 ^c (-26; -19)	-30 ^c (-35; -25)	-1 (-7; 5)	7 ^c (4; 10)	-2 (-9; 5)	7 ^c (4; 9)	-27 ^c (-30; -23)	-38 ^c (-42; -34)
	420 mg QM (n = 220)	-46 ^c (-51; -40)	-39 ^c (-43; -34)	-40 ^c (-44; -36)	-25 ^c (-29; -22)	-33 ^c (-41; -26)	-7 (-20; 6)	8 ^c (5; 12)	-8 (-21; -5)	7 ^c (2; 11)	-30 ^c (-34; -26)	-42 ^c (-47; -38)
GAUSS-2 (intolerantes a estatinas)	140 mg Q2W (n = 103)	-38 ^b (-44; -33)	-32 ^b (-36; -27)	-32 ^b (-37; -27)	-24 ^b (-28; -20)	-24 ^b (-31; -17)	-2 (-10; 7)	5 (1; 10)	-3 (-11; 6)	5 ^a (2; 9)	-27 ^b (-32; -23)	-35 ^b (-40; -30)
	420 mg QM (n = 102)	-39 ^b (-44; -35)	-35 ^b (-39; -31)	-35 ^b (-40; -30)	-26 ^b (-30; -23)	-25 ^b (-34; -17)	-4 (-13; 6)	6 (1; 10)	-6 (-17; 4)	3 (-1; 7)	-30 ^b (-35; -25)	-36 ^b (-42; -31)
MENDEL-2 (tratamiento en ausencia de estatinas)	140 mg Q2W (n = 153)	-40 ^b (-44; -37)	-36 ^b (-39; -32)	-34 ^b (-37; -30)	-25 ^b (-28; -22)	-22 ^b (-29; -16)	-7 (-14; 1)	6 ^a (3; 9)	-9 (-16; -1)	3 (0; 6)	-29 ^b (-32; -26)	-35 ^b (-39; -31)
	420 mg QM (n = 153)	-41 ^b (-44; -37)	-35 ^b (-38; -33)	-35 ^b (-38; -31)	-25 ^b (-28; -23)	-20 ^b (-27; -13)	-10 (-19; -1)	4 (1; 7)	-9 (-18; 0)	4 ^a (1; 7)	-28 ^b (-31; -24)	-37 ^b (-41; -32)

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

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

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

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

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64; -55)	-50 ^b (-54; -46)	-44 ^b (-48; -41)	-33 ^b (-36; -31)	-22 ^b (-26; -19)	-29 ^b (-40; -18)	5 ^b (3; 8)	-12 ^b (-17; -6)	3 ^a (1; 5)	-37 ^b (-40; -34)	-46 ^b (-50; -43)

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

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

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p nominal $< 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 124 semanas, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 112 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 se incluyeron un total de 2.928 pacientes. Repatha redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 en comparación con el grupo de control (p nominal $< 0,001$). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 hasta la 24 del estudio de extensión abierto. Repatha redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y la semana 24 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p nominal $< 0,001$). El C-LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Repatha al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

TAUSSIG es un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico actualmente en curso para valorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Repatha, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave, incluida la hipercolesterolemia familiar homocigótica. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 102 pacientes con hipercolesterolemia familiar grave y 96 con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Todos los pacientes del estudio se trataron inicialmente con Repatha en dosis de 420 mg una vez al mes, excepto los que recibían aféresis en el momento de la inclusión, que empezaron con 420 mg de Repatha cada dos semanas. La frecuencia de la dosis en los pacientes que no recibían aféresis podía ajustarse hasta 420 mg cada dos semanas en función de la respuesta del C-LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (tabla 5).

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

Tabla 5: Efecto de Repatha en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave - mediana del cambio porcentual desde el nivel basal hasta la semana 36 de la OLE

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la OLE (n = 16)	Semana 24 de la OLE (n = 8)	Semana 36 de la OLE (n = 5)
HF grave (N = 102)	-47	-45	-48

Leyenda: OLE = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis intermedio de la hipercolesterolemia familiar grave.

Aún no se ha establecido la relevancia clínica, incluida la seguridad a largo plazo, de los niveles muy reducidos y continuados de C-LDL (es decir, < 0,65 mmol/l [< 25 mg/dl]). Los datos disponibles demuestran que no existen diferencias clínicamente significativas entre los perfiles de seguridad de los pacientes con niveles de C-LDL < 0,65 mmol/l y de los pacientes con niveles de C-LDL más altos; ver la sección 4.8.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

TESLA fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 49 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas o secuestradores de ácidos biliares), redujo significativamente el C-LDL y ApoB en la semana 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (tabla 6). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 6: Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 12 (% , IC 95%)

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Relación CT/C-HDL	Relación ApoB/ApoA1
TESLA (HFho)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45; -19)	-30 ^a (-42; -18)	-23 ^b (-35; -11)	-27 ^a (-38; -16)	-12 (-25; 2)	-44 (-128; 40)	-0,1 (-9; 9)	0,3 (-15; -16)	-26 ^a (-38; -14)	-28 ^a (-39; -17)

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

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL de entre el 20 y el 30% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre el 15 y el 25% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis (tabla 7). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Las reducciones del C-LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 13 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 7: Efecto de Repatha en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 36 de la OLE

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la OLE	Semana 24 de la OLE	Semana 36 de la OLE
HFho (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Sin aféresis (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Con aféresis (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

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

El efecto de Repatha en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha demostrado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Repatha en los diferentes grupos de la población pediátrica en tratamiento contra la dislipidemia mixta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Repatha en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento contra el colesterol alto.

Los datos disponibles sobre el uso de Repatha en la población pediátrica son limitados. En los ensayos clínicos se incluyeron catorce pacientes adolescentes con edades ≥ 12 y < 18 que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se han observado diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/No linealidad

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

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos integrados de los ensayos clínicos con Repatha no reveló una diferencia en la farmacocinética de evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal. Repatha no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

Otras poblaciones especiales

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar la jeringa precargada en el envase original para protegerla de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Tamaño de envase de una jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución se debe examinar antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas, o si está turbia o presenta algún cambio de color. Para evitar las molestias en la zona de inyección, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. Inyecte todo el contenido de la jeringa precargada.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/001

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) (SureClick).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

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

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

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Repatha está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

El efecto de Repatha en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta en adultos

La dosis recomendada de Repatha es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciben aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada; ver sección 4.4 para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en niños menores de 18 años en la indicación para hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta. No se dispone de datos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en niños menores de 12 años en la indicación para hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Repatha se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Repatha no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

La dosis de 420 mg una vez al mes o cada dos semanas se debe administrar utilizando tres plumas precargadas administradas consecutivamente dentro de un intervalo de 30 minutos.

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

Cada pluma precargada es de un solo uso.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 6.6 y las instrucciones de uso que se incluyen en el envase.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (definida como eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) no han sido estudiados (ver sección 5.3). Repatha se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

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

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados (ver sección 5.3). Repatha se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural

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

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Repatha.

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

Se desconoce si evolocumab se excreta en la leche materna.

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se desconoce la influencia de Repatha sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones farmacológicas adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos pivotaes en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, con las dosis recomendadas, fueron nasofaringitis (4,8%), infección respiratoria del tracto superior (3,2%), dolor de espalda (3,1%), artralgia (2,2%), gripe (2,3%) y náuseas (2,1%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotaes controlados en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta e hipercolesterolemia familiar homocigótica se muestran en la tabla 1, que aparece a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas con Repatha

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuentes
	Infección respiratoria del tracto superior	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Erupción cutánea	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
	Artralgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ¹	Frecuentes

¹Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron eritema, dolor y hematoma en la zona de inyección.

Población pediátrica

La experiencia con Repatha en pacientes pediátricos es limitada. En los estudios clínicos se incluyeron catorce pacientes con edades entre ≥ 12 y < 18 que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Población de edad avanzada

Aunque no se observaron problemas de seguridad en los pacientes mayores de 75 años, los datos son limitados en este subgrupo de edad.

De los 6.026 pacientes totales incluidos en los estudios clínicos de Repatha, 1.779 (30%) tenían ≥ 65 años y 223 (4%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 0,1% de los pacientes (7 de cada 4.846 pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta y 0 de cada 80 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica) tratados con al menos una dosis de Repatha dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión (4 de estos pacientes presentaron anticuerpos transitorios). Los pacientes cuyo suero dio positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dio positivo. La presencia de anticuerpos de unión anti-evolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de Repatha.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Repatha. En caso de sobredosis, se debe tratar al paciente sintomáticamente y establecer las medidas de apoyo necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Los regímenes subcutáneos de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes resultaron equivalentes en lo que a la reducción media de C-LDL se refiere (media de las semanas 10 y 12) al provocar ambos una reducción de entre el 57 y el 72% respecto al valor basal en comparación con placebo. El tratamiento con Repatha provocó una reducción similar de C-LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. El efecto de reducción de C-LDL es continuado; la mayor duración evaluada fue de 112 semanas.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta

Con Repatha, la reducción de C-LDL de entre el 55 y el 75% aproximadamente se logró incluso en la semana 1 y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. La respuesta máxima por lo general se obtuvo en el plazo de 1 o 2 semanas tras iniciar el tratamiento con 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes.

En el 80-85% de todos los pacientes tratados con cualquiera de estas dosis, Repatha demostró una reducción de C-LDL $\geq 50\%$ en la media de las semanas 10 y 12. Hasta un 99% de los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de Repatha lograron un C-LDL $< 2,6$ mmol/l y hasta un 95% lograron un C-LDL $< 1,8$ mmol/l en la media de las semanas 10 y 12.

Ambas dosis de Repatha resultaron eficaces respecto a placebo y ezetimiba en todos los subgrupos, sin diferencias notables entre ellos; los subgrupos estaban determinados por la edad, raza, sexo, región, índice de masa corporal, riesgo según el Programa Nacional de Educación en Colesterol, tabaquismo actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CC) basales, antecedentes familiares de CC prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico o ninguno), hipertensión, dosis e intensidad de estatinas, PCSK9 libre basal, C-LDL basal y TG basal.

Repatha redujo el C-LDL, C-no-HDL, ApoB, CT, Lp(a), C-VLDL, TG, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1, y aumentó el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta.

Repatha fue superior a ezetimiba en la reducción de C-LDL, CT, ApoB, C-no-HDL, Lp(a), CT/C-HDL y ApoB/ApoA1.

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

LAPLACE-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 12 semanas de duración en el que participaron 1896 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que fueron aleatorizados para recibir Repatha en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Repatha se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimiba en el grupo de atorvastatina.

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

RUTHERFORD-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en tratamiento con fármacos hipolipemiantes. Repatha redujo significativamente el C-LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$). Repatha redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo ($p < 0,05$) (ver tabla 2).

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupos de rosuvastatina, simvastatina y atorvastatina combinadas)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75;-69)	-60 ^b (-63;-58)	-56 ^b (-58;-53)	-41 ^b (-43;-39)	-30 ^b (-35;-25)	-18 ^b (-23;-14)	6 ^b (4;8)	-17 ^b (-22;-13)	3 ^b (1;5)	-45 ^b (-47;-42)	-56 ^b (-59;-53)
	420mg QM (n = 562)	-69 ^b (-73;-65)	-60 ^b (-63;-57)	-56 ^b (-58;-53)	-40 ^b (-42;-37)	-27 ^b (-31;-24)	-22 ^b (-28;-17)	8 ^b (6;10)	-23 ^b (-28;-17)	5 ^b (3;7)	-46 ^b (-48;-43)	-58 ^b (-60;-55)
RUTHERFORD-2 (HFHe)	140 mg Q2W (n = 110)	-61 ^b (-67;-55)	-56 ^b (-61;-51)	-49 ^b (-54;-44)	-42 ^b (-46;-38)	-31 ^b (-38;-24)	-23 ^b (-29;-16)	8 ^b (4;12)	-23 ^b (-29;-15)	7 ^a (3;12)	-47 ^b (-51;-42)	-53 (-58;-48)
	420 mg QM (n = 110)	-66 ^b (-72;-61)	-60 ^b (-65;-55)	-55 ^b (-60;-50)	-44 ^b (-48;-40)	-31 ^b (-38;-24)	-16 ^b (-23;-8)	9 ^b (5;14)	-17 ^b (-24;-9)	5 ^a (1;9)	-49 ^b (-54;-44)	-56 ^b (-61;-50)

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

Pacientes intolerantes a las estatinas

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

Tratamiento en ausencia de estatinas

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

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (grupo de atorvastatina combinada)	140 mg Q2W (n = 219)	-43 ^c (-50; -37)	-34 ^c (-39; -30)	-34 ^c (-38; -30)	-23 ^c (-26; -19)	-30 ^c (-35; -25)	-1 (-7; 5)	7 ^c (4; 10)	-2 (-9; 5)	7 ^c (4; 9)	-27 ^c (-30; -23)	-38 ^c (-42; -34)
	420 mg QM (n = 220)	-46 ^c (-51; -40)	-39 ^c (-43; -34)	-40 ^c (-44; -36)	-25 ^c (-29; -22)	-33 ^c (-41; -26)	-7 (-20; 6)	8 ^c (5; 12)	-8 (-21; -5)	7 ^c (2; 11)	-30 ^c (-34; -26)	-42 ^c (-47; -38)
GAUSS-2 (intolerantes a estatinas)	140 mg Q2W (n = 103)	-38 ^b (-44; -33)	-32 ^b (-36; -27)	-32 ^b (-37; -27)	-24 ^b (-28; -20)	-24 ^b (-31; -17)	-2 (-10; 7)	5 (1; 10)	-3 (-11; 6)	5 ^a (2; 9)	-27 ^b (-32; -23)	-35 ^b (-40; -30)
	420 mg QM (n = 102)	-39 ^b (-44; -35)	-35 ^b (-39; -31)	-35 ^b (-40; -30)	-26 ^b (-30; -23)	-25 ^b (-34; -17)	-4 (-13; 6)	6 (1; 10)	-6 (-17; 4)	3 (-1; 7)	-30 ^b (-35; -25)	-36 ^b (-42; -31)
MENDEL-2 (tratamiento en ausencia de estatinas)	140 mg Q2W (n = 153)	-40 ^b (-44; -37)	-36 ^b (-39; -32)	-34 ^b (-37; -30)	-25 ^b (-28; -22)	-22 ^b (-29; -16)	-7 (-14; 1)	6 ^a (3; 9)	-9 (-16; -1)	3 (0; 6)	-29 ^b (-32; -26)	-35 ^b (-39; -31)
	420 mg QM (n = 153)	-41 ^b (-44; -37)	-35 ^b (-38; -33)	-35 ^b (-38; -31)	-25 ^b (-28; -23)	-20 ^b (-27; -13)	-10 (-19; -1)	4 (1; 7)	-9 (-18; 0)	4 ^a (1; 7)	-28 ^b (-31; -24)	-37 ^b (-41; -32)

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

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

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

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

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

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Apo A1 (%)	Relación CT/C-HDL %	Relación ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N = 599)	-59 ^b (-64; -55)	-50 ^b (-54; -46)	-44 ^b (-48; -41)	-33 ^b (-36; -31)	-22 ^b (-26; -19)	-29 ^b (-40; -18)	5 ^b (3; 8)	-12 ^b (-17; -6)	3 ^a (1; 5)	-37 ^b (-40; -34)	-46 ^b (-50; -43)

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

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

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p nominal $< 0,001$). Los efectos del tratamiento continuaron durante 124 semanas, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 112 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 se incluyeron un total de 2.928 pacientes. Repatha redujo significativamente el C-LDL respecto al valor basal en la semana 12 en comparación con el grupo de control (p nominal $< 0,001$). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del C-LDL desde la semana 12 hasta la 24 del estudio de extensión abierto. Repatha redujo significativamente el CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG y Lp(a), y aumentó el C-HDL y ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y la semana 24 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p nominal $< 0,001$). El C-LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Repatha al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

TAUSSIG es un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico actualmente en curso para valorar la seguridad y eficacia a largo plazo de Repatha, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave, incluida la hipercolesterolemia familiar homocigótica. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 102 pacientes con hipercolesterolemia familiar grave y 96 con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Todos los pacientes del estudio se trataron inicialmente con Repatha en dosis de 420 mg una vez al mes, excepto los que recibían aféresis en el momento de la inclusión, que empezaron con 420 mg de Repatha cada dos semanas. La frecuencia de la dosis en los pacientes que no recibían aféresis podía ajustarse hasta 420 mg cada dos semanas en función de la respuesta del C-LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (tabla 5).

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

Tabla 5: Efecto de Repatha en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave - mediana del cambio porcentual desde el nivel basal hasta la semana 36 de la OLE

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la OLE (n = 16)	Semana 24 de la OLE (n = 8)	Semana 36 de la OLE (n = 5)
HF grave (N = 102)	-47	-45	-48

Leyenda: OLE = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis intermedio de la hipercolesterolemia familiar grave.

Aún no se ha establecido la relevancia clínica, incluida la seguridad a largo plazo, de los niveles muy reducidos y continuados de C-LDL (es decir, < 0,65 mmol/l [< 25 mg/dl]). Los datos disponibles demuestran que no existen diferencias clínicamente significativas entre los perfiles de seguridad de los pacientes con niveles de C-LDL < 0,65 mmol/l y de los pacientes con niveles de C-LDL más altos; ver la sección 4.8.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

TESLA fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 49 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años. Repatha, en dosis de 420 mg una vez al mes, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas o secuestradores de ácidos biliares), redujo significativamente el C-LDL y ApoB en la semana 12 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (tabla 6). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 6: Efectos del tratamiento con Repatha en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 12 (% , IC 95%)

Estudio	Régimen de dosis	C-LDL (%)	C-no-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Relación CT/C-HDL	Relación ApoB/ApoA1
TESLA (HFho)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45; -19)	-30 ^a (-42; -18)	-23 ^b (-35; -11)	-27 ^a (-38; -16)	-12 (-25; 2)	-44 (-128; 40)	-0,1 (-9; 9)	0,3 (-15; -16)	-26 ^a (-38; -14)	-28 ^a (-39; -17)

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

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigótica

En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha tuvo un efecto continuado, como lo demuestra la reducción del C-LDL de entre el 20 y el 30% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica no sometidos a aféresis y de entre el 15 y el 25% aproximadamente en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica sometidos a aféresis (tabla 7). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, C-no-HDL, CT/C-HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Las reducciones del C-LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 13 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigótica son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Tabla 7: Efecto de Repatha en el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 36 de la OLE

Población de pacientes (N)	Semana 12 de la OLE	Semana 24 de la OLE	Semana 36 de la OLE
HFho (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Sin aféresis (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Con aféresis (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

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

El efecto de Repatha en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha demostrado.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Repatha en los diferentes grupos de la población pediátrica en tratamiento contra la dislipidemia mixta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Repatha en uno o más grupos de la población pediátrica en tratamiento contra el colesterol alto.

Los datos disponibles sobre el uso de Repatha en la población pediátrica son limitados. En los ensayos clínicos se incluyeron catorce pacientes adolescentes con edades ≥ 12 y < 18 que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se han observado diferencias generales en la seguridad ni la eficacia entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/No linealidad

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

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos integrados de los ensayos clínicos con Repatha no reveló una diferencia en la farmacocinética de evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal. Repatha no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Peso corporal

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

Otras poblaciones especiales

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Conservar la pluma precargada en el envase original para protegerla de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Tamaños de envase de una, dos, tres o seis (envase múltiple 3 x 2) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución se debe examinar antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas, o si está turbia o presenta algún cambio de color. Para evitar las molestias en la zona de inyección, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. Inyecte todo el contenido de la pluma precargada. La pluma precargada está diseñada para administrar todo el contenido como una dosis fija.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/002 - 1 pluma precargada
EU/1/15/1016/003 - 2 plumas precargadas
EU/1/15/1016/004 - 3 plumas precargadas
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) plumas precargadas (envase múltiple)

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

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

· **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

· **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 jeringa

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER CON JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable
evolocumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

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

Repatha 140 mg inyectable
evolocumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 pluma

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE LA PLUMA PRECARGADA (sin blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
2 plumas precargadas SureClick. Los componentes de un envase múltiple no se pueden vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 pluma

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVASE MÚLTIPLE DE PLUMAS PRECARGADAS (con blue box)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1016/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Repatha 140 pluma

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

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

Repatha 140 mg inyectable
evolocumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa precargada evolocumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza

Qué es Repatha y cómo funciona

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

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

Repatha se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol.

Para qué se utiliza Repatha

Repatha se utiliza como complemento de la dieta para reducir el colesterol en pacientes:

- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigótica y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
 - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
 - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.
- a partir de 12 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HFho). Se administra:

- junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Repatha si usted tiene:

- una enfermedad del hígado,
- problemas del riñón graves.

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

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 18 años que reciben por primera vez tratamiento para la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta.

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 12 años que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Uso de Repatha con otros medicamentos

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

Embarazo y lactancia

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

Informe a su médico si tiene intención de quedarse embarazada, cree que podría estar embarazada o se queda embarazada mientras utiliza Repatha.

Se desconoce si Repatha está presente en la leche materna.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Repatha contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio” y no debería afectar a las dietas controladas en sodio.

3. Cómo usar Repatha

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

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

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:

- para la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para la hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis de inicio recomendada es de 420 mg una vez al mes. Transcurridas 12 semanas, su médico puede decidir aumentar la dosis a 420 mg cada dos semanas. Si también recibe aféresis, un procedimiento parecido a la diálisis en el que el colesterol y otras grasas son eliminadas de la sangre, su médico puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.

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

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

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

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

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

Si usa más Repatha del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Repatha

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)
- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones respiratorias del tracto superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)

- Reacciones en la zona de inyección: enrojecimiento, hematoma o dolor
- Erupción cutánea

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Repatha

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

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repatha

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

Aspecto de Repatha y contenido del envase

Repatha es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y prácticamente libre de partículas. No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.

Cada envase contiene una jeringa precargada de un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

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.

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 4220550

România

Amgen România SRL

Tel: +385 (1) 562 57 20

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

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 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
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

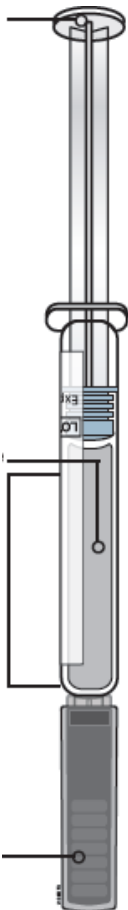
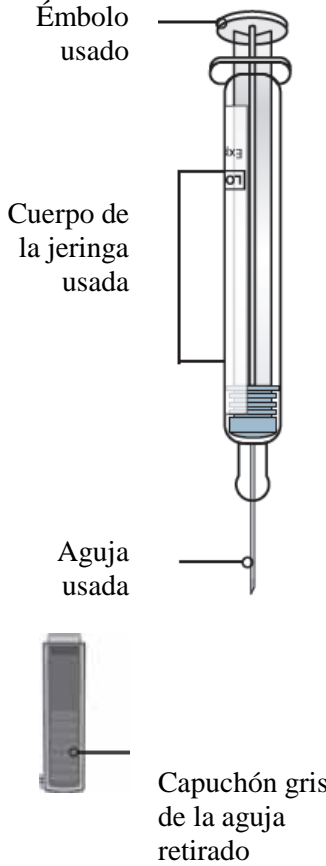

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Otras fuentes de información

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

Instrucciones de uso:
 Repatha jeringa precargada de un solo uso

Guía de los componentes

Antes de usar	Después de usar
<p>Émbolo</p>  <p>Medicamento</p> <p>Cuerpo de la jeringa</p> <p>Capuchón gris de la aguja colocado</p>	<p>Émbolo usado</p>  <p>Cuerpo de la jeringa usada</p> <p>Aguja usada</p> <p>Capuchón gris de la aguja retirado</p>
	<p>La aguja está en el interior</p>

Importante

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

- Su profesional sanitario le indicará cuantas jeringas precargadas necesita para administrar su dosis. Si se tiene que inyectar más de una jeringa precargada de Repatha, después de que alcancen la temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro un intervalo de 30 minutos.
 - Mantenga la jeringa precargada de Repatha en el envase original para protegerla de la luz.
 - Las jeringas precargadas de Repatha se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
 - Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
 - El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada de Repatha está fabricado con caucho natural, un derivado del látex. Informe al profesional sanitario que lo atiende si es alérgico al látex.
 - Mantenga la jeringa de Repatha precargada fuera de la vista y del alcance de los niños.
- ⊗ **NO DEBE:**
- ✗ Utilizar la jeringa precargada de Repatha si el envase está abierto o dañado.
 - ✗ Congelar la jeringa precargada de Repatha o utilizar una jeringa que se haya congelado.
 - ✗ Utilizar la jeringa precargada de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa esté roto aunque no pueda ver la rotura. Utilice una jeringa precargada de Repatha nueva.
 - ✗ Retirar el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada de Repatha antes de estar listo para la inyección.

Paso 1: Preparación

A Saque el envase con la jeringa precargada de Repatha de la nevera y espere 30 minutos.

Espere por lo menos 30 minutos a que la jeringa precargada del envase alcance naturalmente la temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.

Compruebe que en el texto impreso del envase aparezca el nombre Repatha.

⊗ **NO DEBE:**

- ✗ Intentar calentar la jeringa precargada de Repatha utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- ✗ Exponer la jeringa precargada de Repatha a la luz directa del sol.
- ✗ Agitar la jeringa precargada de Repatha.

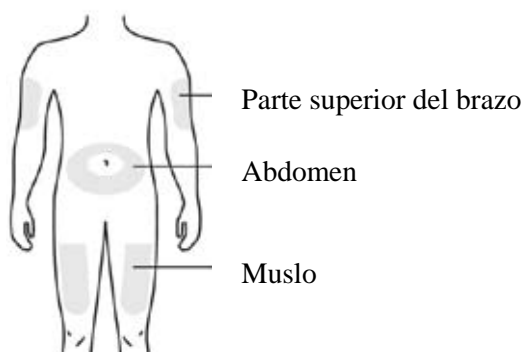
B Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.

Lávese bien las manos con agua y jabón.

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

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

C Elija una zona de inyección.



Puede utilizar:

- Muslo.
- Abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 centímetros) alrededor del ombligo.
- Zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que administra las inyecciones).
- ⊘ **NO** elija una zona donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
- ! Elija una zona diferente para cada inyección. Si necesita utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.

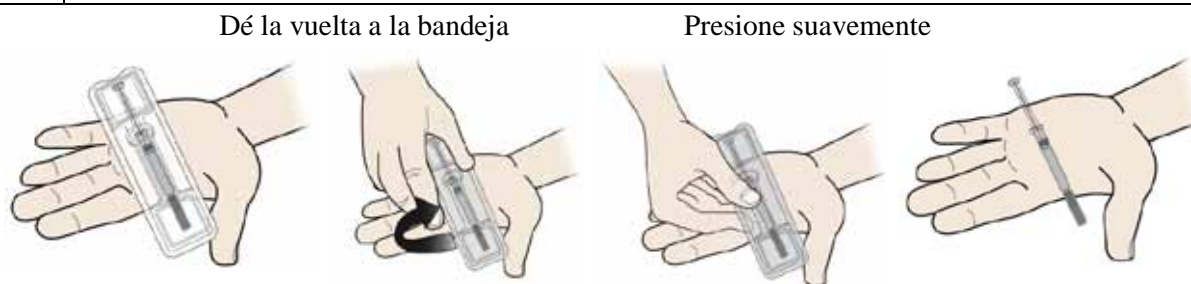
D Limpie la zona de inyección.



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

- ⊘ **NO** toque esta zona de la piel antes de la inyección.

E Saque la jeringa precargada de la bandeja.



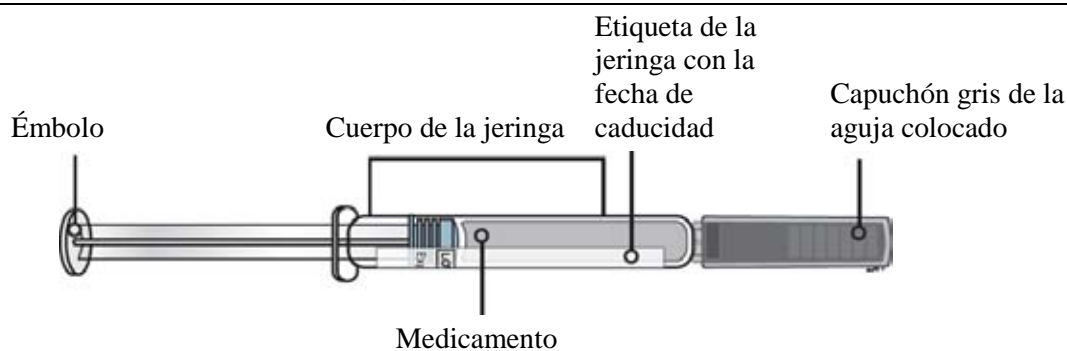
Para sacarla:

- Retire el papel de la bandeja.
 - Póngase la bandeja en la mano.
 - Dé la vuelta a la bandeja y presione suavemente en la mitad de la parte de atrás para que la jeringa le caiga en la mano.
 - Si la jeringa precargada no se suelta de la bandeja, presione suavemente la parte de atrás de la bandeja.
- ⊘ **NO DEBE:**
- ✗ Coger la jeringa precargada o tirar de ella por el émbolo o por el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la jeringa.
 - ✗ Retirar el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada antes de estar listo para la inyección.



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

F Inspeccione el medicamento y la jeringa.



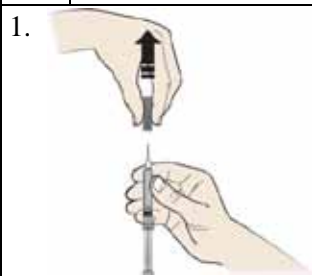
Sujete siempre la jeringa precargada por el cuerpo.

Compruebe que:

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

Paso 2: Prepárese

A Tire cuidadosamente del capuchón gris de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo.



Es normal que en la punta de la aguja haya una gota de medicamento.



Deposite inmediatamente el capuchón en el contenedor para desechar objetos punzantes.

⊘ NO DEBE:

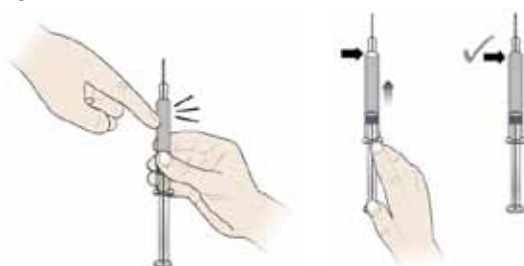
- ✗ retorcer o doblar el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la aguja.
- ✗ volver a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa precargada.

B Extraiga la burbuja/espacio de aire.

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

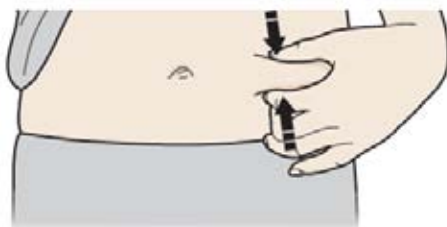
Si observa una burbuja/espacio de aire:

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



⊘ NO golpee la aguja de la jeringa.

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



Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unas 2 pulgadas (5 centímetros) de ancho.



Es importante mantener la piel pellizcada durante la inyección.

Paso 3: Inyecte

A Mantenga la piel PELLIZCADA. Inserte la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.



⊘ NO ponga el dedo en el émbolo mientras inserta la aguja.

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



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



⊘ NO vuelva a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa usada.

Paso 4: Terminar

A **Deposite inmediatamente la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes.**



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

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



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

B **Examine la zona de inyección.**

Si observa sangre, presione la zona de inyección con un algodón o una gasa. Aplique una tirita si es necesario.

- NO** frote la zona de inyección.

Prospecto: información para el usuario
Repatha 140 mg solución inyectable en pluma precargada
evolocumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Repatha y para qué se utiliza

Qué es Repatha y cómo funciona

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

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

Repatha se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol únicamente mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol.

Para qué se utiliza Repatha

Repatha se utiliza como complemento de la dieta para reducir el colesterol en pacientes:

- adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigótica y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
 - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
 - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.
- a partir de 12 años con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigótica o HFho). Se administra:
 - junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Repatha si usted tiene:

- una enfermedad del hígado,
- problemas de riñón graves.

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

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 18 años que reciben por primera vez tratamiento para la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta.

No se ha estudiado el uso de Repatha en niños menores de 12 años que reciben tratamiento para la hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Uso de Repatha con otros medicamentos

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

Embarazo y lactancia

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

Informe a su médico si tiene intención de quedarse embarazada, cree que podría estar embarazada o se queda embarazada mientras utiliza Repatha.

Se desconoce si Repatha está presente en la leche materna.

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

Conducción y uso de máquinas

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

Repatha contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio” y no debería afectar a las dietas controladas en sodio.

3. Cómo usar Repatha

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

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

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:

- para la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.
- para la hipercolesterolemia familiar homocigótica la dosis de inicio recomendada es de 420 mg una vez al mes. Transcurridas 12 semanas, su médico puede decidir aumentar la dosis a 420 mg cada dos semanas. Si también recibe aféresis, un procedimiento parecido a la diálisis en el que el colesterol y otras grasas son eliminadas de la sangre, su médico puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.

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

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

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

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

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

Si usa más Repatha del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Repatha

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)
- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones respiratorias del tracto superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Reacciones en la zona de inyección: enrojecimiento, hematoma o dolor
- Erupción cutánea

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Repatha

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

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

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Repatha

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

Aspecto de Repatha y contenido del envase

Repatha es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarillenta, y prácticamente libre de partículas. No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.

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

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

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

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante:

Amgen Technology Ireland
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

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 (1) 562 57 20

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 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Slovenija

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

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

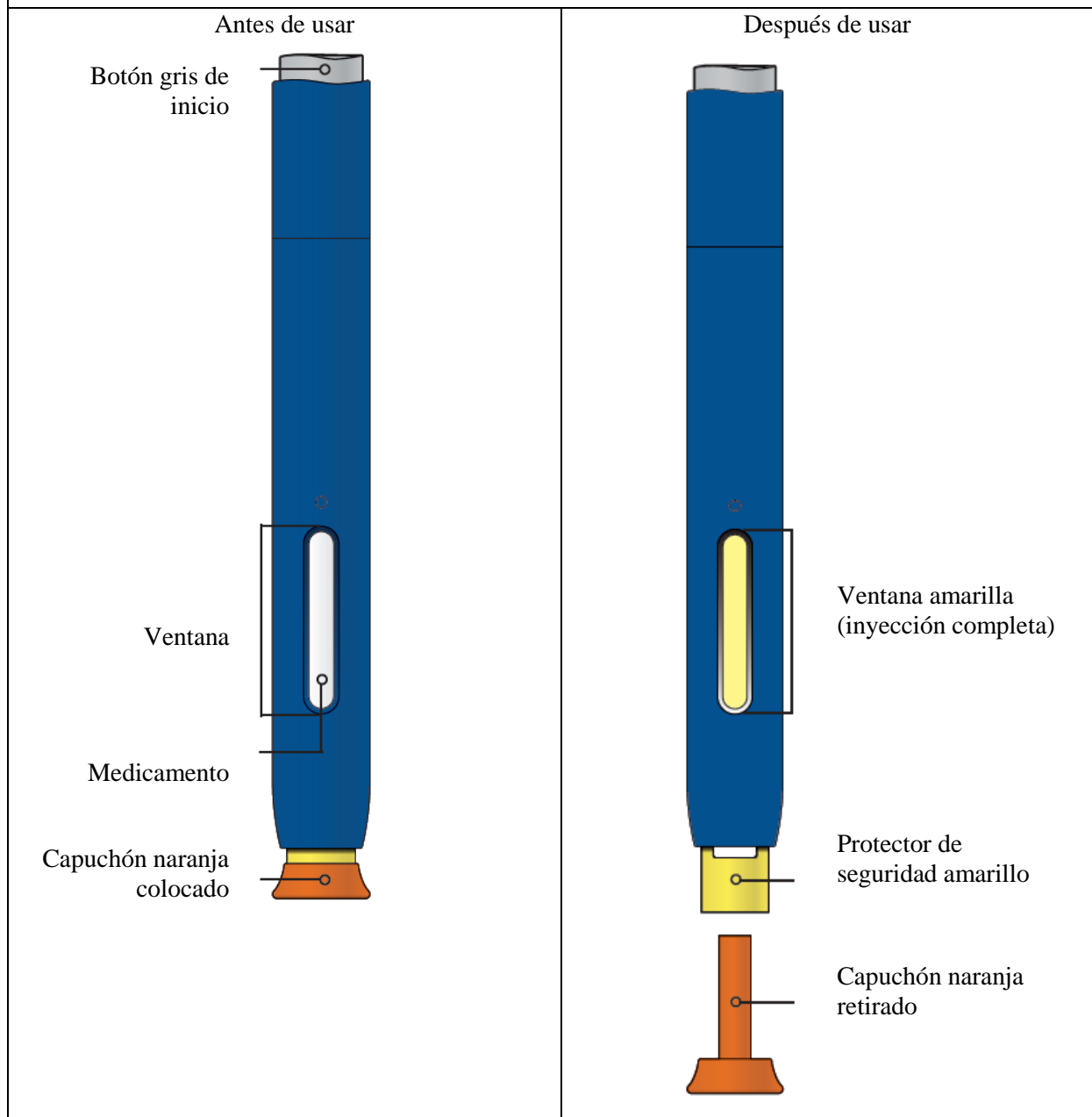
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Fecha de la última revisión de este prospecto.

Otras fuentes de información

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

Guía de los componentes



La aguja está en el interior

Importante

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

- Su profesional sanitario le indicará cuantas plumas precargadas necesita para administrar su dosis. Si se tiene que inyectar más de una pluma precargada de Repatha, después de que alcancen la temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro de un intervalo de 30 minutos.
 - Mantenga la pluma precargada de Repatha en el envase original para protegerla de la luz.
 - Las plumas precargadas de Repatha se deben conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
 - Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.
 - El capuchón naranja de las plumas precargadas de Repatha contiene en su interior un capuchón de aguja fabricado con caucho natural, un derivado del látex. Informe al profesional sanitario que lo atiende si es alérgico al látex.
 - Mantenga la pluma precargada de Repatha fuera de la vista y del alcance de los niños.
- ⊘ **NO DEBE:**
- ✗ congelar la pluma precargada de Repatha o utilizar una pluma que se haya congelado.
 - ✗ agitar la pluma precargada de Repatha.
 - ✗ retirar el capuchón naranja de la pluma precargada de Repatha antes de estar listo para la inyección.
 - ✗ utilizar la pluma precargada de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la pluma precargada de Repatha esté roto aunque no pueda ver la rotura.
 - ✗ utilizar la pluma precargada de Repatha después de la fecha de caducidad.

Paso 1: Preparación

A Saque una pluma precargada de Repatha del envase.

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

⊘ **NO DEBE:**

- ✗ intentar calentar la pluma precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- ✗ exponer la pluma precargada a la luz directa del sol.
- ✗ agitar la pluma precargada.
- ✗ retirar el capuchón naranja de la pluma precargada antes de tiempo.

B Inspeccione la pluma precargada de Repatha.

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

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

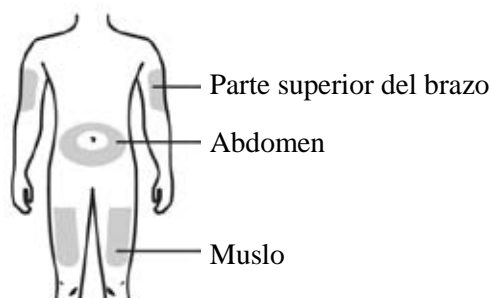
En cualquiera de estos casos, utilice una pluma precargada nueva.

C Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.

Lávese bien las manos con agua y jabón.

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

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

D Prepare y limpie la zona de inyección.

Puede utilizar:

- Muslo.
- Abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 centímetros) alrededor del ombligo.
- Zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que administra la inyección).

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

- ⊘ **NO** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

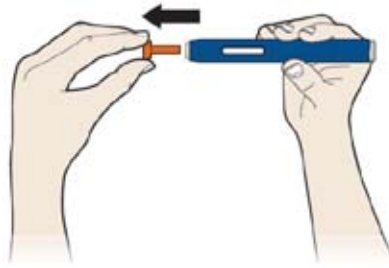


Elija una zona diferente para cada inyección. Si necesita utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.

NO aplique las inyecciones en zonas donde la piel presente dolor a la palpación o esté amoratada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

Paso 2: Prepárese

A Saque el capuchón naranja tirando de él en línea recta cuando esté listo para la inyección.



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

⊘ **NO DEBE:**

- ✗ retorcer, doblar o mover el capuchón naranja.
- ✗ volver a poner el capuchón naranja en la pluma precargada.
- ✗ meter los dedos en el protector de seguridad amarillo.



NO retire el capuchón naranja de la pluma precargada hasta que esté listo para la inyección.

B Estire o pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.

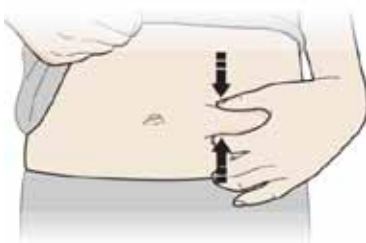
Método del estiramiento



Estire firmemente la piel desplazando el pulgar y los dedos en direcciones opuestas para crear una zona de unas 2 pulgadas (5 centímetros) de ancho.

O

Método del pellizco



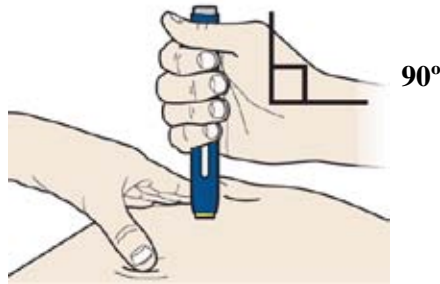
Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unas 2 pulgadas (5 centímetros) de ancho.



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

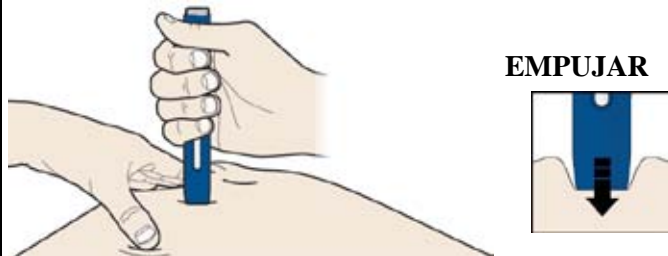
Paso 3: Inyecte

A Mantenga la piel estirada o pellizcada. Una vez retirado el capuchón naranja, **SITÚE** la pluma precargada sobre la piel con un ángulo de 90 grados.



NO toque el botón de inicio gris todavía.

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

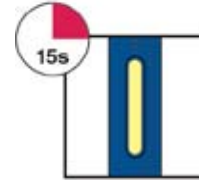


Debe empujar la pluma todo lo que pueda, pero **NO** toque el botón de inicio gris hasta que esté listo para la inyección.

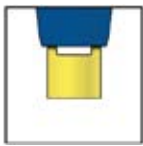
C Cuando esté listo para la inyección, **PULSE** el botón de inicio gris. Oirá un clic.



D Siga EMPUJANDO sobre la piel. A continuación, RETIRE el pulgar. La inyección podría tardar unos 15 segundos en completarse.



La ventana se vuelve amarilla cuando se ha completado la inyección



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

Paso 4: Terminar

A Elimine la pluma precargada usada y el capuchón naranja de la aguja.



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

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

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

⊘ **NO DEBE:**

- ✗ volver a utilizar la pluma precargada.
- ✗ volver a ponerle el capuchón a la pluma precargada o meter los dedos en el protector de seguridad amarillo.
- ✗ reciclar la pluma precargada o el contenedor para desechar objetos punzantes, o tirarlos a la basura.

B Examine la zona de inyección.

Si observa sangre, presione la zona de inyección con un algodón o una gasa. **NO** frote la zona de inyección. Aplique una tirita si es necesario.