ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
Repatha 420 mg solution injectable en cartouche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
Chaque cartouche contient 420 mg d'evolocumab dans 3,5 mL de solution (120 mg/mL).

Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).
Solution injectable (injection) (SureClick).
Solution injectable (injection) (mini pompe automatique).

La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque :

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues.

Posologie

Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte
La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans
La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphérèse peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie chez l'adulte
La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes.

Patients insuffisants rénaux
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2).

Patients insuffisants hépatiques
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère.

Patients âgés (≥ 65 ans)
Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant une seule seringue préremplie. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois seringues préremplies dans un délai de 30 minutes.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
La dose de 140 mg doit être administrée en utilisant un seul stylo prérempli. La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes.

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
La dose de 420 mg doit être administrée en utilisant une cartouche unique avec la mini pompe automatique.

Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit.

À usage unique exclusivement.

Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

Les données concernant l'administration de Repatha chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (définie par un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) sont limitées (voir la rubrique 5.2). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, une réduction de l'exposition totale à l'evolocumab a été observée, ce qui pourrait entraîner une diminution de l'effet sur la réduction du LDL-C. Par conséquent, une surveillance étroite peut être justifiée chez ces patients.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.2). Repatha doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Caoutchouc naturel sec

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie en verre contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est considéré essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Repatha.

L'interaction pharmacocinétique entre les statines et l'evolocumab a été évaluée lors des essais cliniques avec Repatha. Une augmentation d'environ 20 % de la clairance de l'evolocumab a été observée chez les patients traités conjointement par statines. Cette augmentation de la clairance, en partie médiée par les statines, accroît la concentration de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), ce qui n'a pas eu d'impact négatif sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. Aucun ajustement posologique de statines n'est nécessaire lorsqu'elles sont utilisées en association avec Repatha.

Aucune étude sur les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre Repatha et des médicaments hypolipémiants autres que des statines et l'ézétimibe n'a été menée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée ou il existe des données limitées sur l'utilisation de Repatha chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir la rubrique 5.3).

Repatha ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie un traitement avec evolocumab.

Allaitement

On ne sait pas si evolocumab est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Repatha en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'evolocumab sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur la fertilité avec un niveau d'exposition, objectivé par l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC), bien plus élevé que chez les patients recevant de l'evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois (voir la rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Repatha n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte.

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000).

Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effets indésirables**	**Catégorie de fréquence**
Infections et infestations	Grippe	Fréquent
	Rhinopharyngite	Fréquent
	Infection des voies respiratoires supérieures	Fréquent
Affections du système immunitaire	Éruption cutanée	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection[1]	Fréquent

[1]Voir la rubrique Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Réactions au site d'injection
Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement.

Population pédiatrique

Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, ont été inclus dans les études cliniques. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients adolescents et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies pour la population pédiatrique présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte.

Sujets âgés

Parmi les 18 546 patients traités par Repatha au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes.

Immunogénicité

Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées chez l'animal à des expositions pouvant être jusqu'à 300 fois supérieures à celles des patients traités par Repatha à raison de 420 mg une fois par mois.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de Repatha. En cas de surdosage, il convient de traiter les symptômes et de mettre en place des mesures de soutien si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents modifiant les lipides, Code ATC : C10AX13

Mécanisme d'action

L'evolocumab se lie de manière sélective à la PCSK9 et empêche sa forme circulante de se lier au récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDLR) situé à la surface des cellules hépatiques, empêchant ainsi la dégradation du LDLR induite par la PCSK9. L'augmentation des taux de LDLR hépatiques se traduit ainsi par une diminution du LDL-cholestérol sérique (LDL-C).

Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre des essais cliniques, Repatha a permis de réduire les valeurs de PCSK9 non liée, de LDL-C, de cholestérol total (CT), d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et d'accroître les taux de HDL-C et d'ApoA1 chez des patients présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte.

Une administration sous-cutanée unique de Repatha de 140 mg ou de 420 mg a entraîné une suppression maximale de la PCSK9 non liée circulante en 4 heures, suivie d'une réduction du taux de LDL-C atteignant un nadir moyen aux jours 14 et 21, respectivement. Les modifications des taux de PCSK9 non liée et de lipoprotéines sériques étaient réversibles lors de l'interruption du traitement par Repatha. Aucune augmentation des taux de PCSK9 non liée ou de LDL-C au-dessus de la valeur initiale n'a été observée au cours de la période de sevrage de l'evolocumab, ce qui suggère qu'aucun

mécanisme de compensation visant à accroître la production de PCSK9 et de LDL-C ne se met en œuvre pendant le traitement.

Les administrations sous-cutanées de 140 mg toutes les deux semaines et de 420 mg une fois par mois étaient équivalentes en termes de réduction moyenne du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12) se traduisant par une baisse de 57 à 72 % par rapport à la valeur initiale versus placebo. Le traitement par Repatha a entraîné une réduction similaire du taux de LDL-C lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec un autre traitement hypolipémiant.

Efficacité clinique dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

Une réduction du taux de LDL-C d'environ 55 % à 75 % a été obtenue avec Repatha dès la semaine 1 et maintenue pendant le traitement à long terme. La réponse maximale était généralement obtenue en 1 à 2 semaines après administration de la dose (140 mg toutes les deux semaines et 420 mg une fois par mois). Repatha était efficace dans tous les sous-groupes par rapport au placebo et à l'ézétimibe, sans qu'aucune différence notable ne soit observée entre les sous-groupes quels que soient l'âge, l'origine ethnique, le sexe, la zone géographique, l'indice de masse corporelle, le niveau de risque tel que défini par le National Cholesterol Education Program, le tabagisme, les facteurs de risque de coronaropathie existants, les antécédents familiaux de coronaropathie précoce, le statut de tolérance au glucose (diabète de type 2, syndrome métabolique, ou aucune de ces deux pathologies), l'hypertension, la fréquence d'administration et la dose et l'intensité de la statine, le taux initial de PCSK9 non liée, le taux initial de LDL-C et de TG.

Chez 80 à 85 % des patients atteints d'hyperlipidémie primaire traités par l'une ou l'autre des deux doses, Repatha a démontré une réduction ≥ 50 % du taux de LDL-C (moyenne des semaines 10 et 12). Jusqu'à 99 % des patients traités par l'une ou l'autre des deux doses de Repatha ont atteint un taux de LDL-C < 2,6 mmol/L et jusqu'à 95 % d'entre eux sont parvenus à un taux de LDL-C < 1,8 mmol/L (moyenne des semaines 10 et 12).

Association avec une statine, avec ou sans autre traitement hypolipémiant

LAPLACE-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle pendant 12 semaines chez 1 896 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, qui ont reçu Repatha en association avec une statine (rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine). Repatha a été comparé à un placebo pour les groupes rosuvastatine et simvastatine, et à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine.

Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine et par rapport à un placebo et à l'ézétimibe pour le groupe atorvastatine ($p < 0,001$). Repatha a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru le taux de HDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo dans les groupes rosuvastatine et simvastatine ($p < 0,05$) et a réduit de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), par rapport au placebo et à l'ézétimibe dans le groupe atorvastatine ($p < 0,001$) (voir les tableaux 2 et 3).

RUTHERFORD-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 12 semaines, incluant 329 patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote et traités par hypolipémiants. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a) et a accru les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo ($p < 0,05$) (voir le tableau 2).

Tableau 2. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (ensemble des groupes sous rosuvastatine, simvastatine et atorvastatine)	140 mg Q2S (N = 555)	-72[b] (-75, -69)	-60[b] (-63, -58)	-56[b] (-58, -53)	-41[b] (-43, -39)	-30[b] (-35, -25)	-18[b] (-23, -14)	6[b] (4, 8)	-17[b] (-22, -13)	3[b] (1, 5)	-45[b] (-47, -42)	-56[b] (-59, -53)
	420 mg 1 x/mois (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 Q2S (N = 110)	-61[b] (-67, -55)	-56[b] (-61, -51)	-49[b] (-54, -44)	-42[b] (-46, -38)	-31[b] (-38, -24)	-22[b] (-29, -16)	8[b] (4, 12)	-22[b] (-29, -15)	7[a] (3, 12)	-47[b] (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg 1 x/mois (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)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte ; HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote ; [a] valeur $p < 0,05$ par comparaison avec le placebo.
[b] valeur $p < 0,001$ par comparaison avec le placebo.

Patients intolérants aux statines

GAUSS-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre ézétimibe pendant 12 semaines, chez 307 patients intolérants aux statines ou ne tolérant pas une dose efficace de statine. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C par rapport à l'ézétimibe ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à l'ézétimibe ($p < 0,001$) (voir le tableau 3).

Traitement en l'absence de statine

MENDEL-2 était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle, contre placebo et ézétimibe pendant 12 semaines, évaluant Repatha chez 614 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Repatha a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport au placebo et à l'ézétimibe ($p < 0,001$). Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1 et de Lp(a), entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 par rapport à un placebo et à l'ézétimibe ($p < 0,001$) (voir le tableau 3).

Tableau 3. Effets du traitement par Repatha comparé à l'ézétimibe chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la moyenne des semaines 10 et 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HDM) (tous les groupes sous atorvastatine)	140 mg Q2S (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 1 x/mois (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 (intolérants aux statines)	140 mg Q2S (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 1 x/mois (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 (traitement en l'absence de statine)	140 mg Q2S (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 1 x/mois (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)

Légende : Q2S = une fois toutes les 2 semaines, HDM = Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte, [a] valeur p < 0,05 par comparaison avec l'ézétimibe, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe, [c] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec l'ézétimibe.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte

DESCARTES était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 52 semaines, incluant 901 patients présentant une hyperlipidémie, traités par une modification de leur régime alimentaire seule, par atorvastatine, ou par une association atorvastatine-ézétimibe. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C par rapport à la valeur initiale à 52 semaines par rapport au placebo (p < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus sur un an comme démontré par la baisse du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 52. La réduction du taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 52 par rapport au groupe placebo était homogène entre tous les traitements de fond hypolipémiants optimisés pour réduire le taux de LDL-C et le risque cardiovasculaire.

Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, de non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 à la semaine 52 par rapport au placebo (p < 0,001) (voir le tableau 4).

Tableau 4. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 52 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	CT/HDL-C %	ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg 1 x/mois (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)

Légende : [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo, [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

OSLER et OSLER-2 sont deux études d'extension en ouvert, randomisées et contrôlées, actuellement en cours, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de Repatha chez des patients ayant terminé le traitement dans le cadre d'une étude « parent ». Dans chaque étude d'extension, les patients étaient randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit Repatha et le traitement standard (groupe evolocumab), soit le traitement standard seul (groupe témoin) pendant la première année de l'étude. À la fin de la première année (semaine 52 dans l'étude OSLER et semaine 48 dans l'étude OSLER-2), les patients pouvaient recevoir un traitement par Repatha seul ; pendant cette période, tous les patients pouvaient recevoir Repatha en ouvert soit pour quatre années supplémentaires (OSLER), soit pour une année supplémentaire (OSLER-2).

Au total, 1 324 patients ont participé à l'étude OSLER. Repatha 420 mg une fois par mois a réduit de manière significative le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 et la semaine 52 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus pendant plus de 124 semaines comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 de l'étude parent et la semaine 112 de l'extension en ouvert. Au total, 2 928 patients ont été inclus dans l'étude OSLER-2. Repatha a réduit significativement le taux de LDL-C entre la valeur initiale et la semaine 12 par rapport au groupe témoin (valeur p nominale < 0,001). Les effets du traitement ont été maintenus comme démontré par la réduction du taux de LDL-C entre la semaine 12 et la semaine 24 de l'extension en ouvert. Repatha a diminué de manière significative les valeurs de CT, d'ApoB, non-HDL-C, de CT/HDL-C, d'ApoB/ApoA1, de VLDL-C, de TG et de Lp(a), et a augmenté les taux de HDL-C et d'ApoA1 entre la valeur initiale et la semaine 52 dans l'étude OSLER, entre la valeur initiale et la semaine 24 dans l'étude OSLER-2, par rapport au groupe témoin (p < 0,001). Le taux de LDL-C et les autres paramètres lipidiques sont revenus aux valeurs initiales mesurées au début des études OSLER ou OSLER-2 dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement par Repatha, sans signe de rebond.

L'étude TAUSSIG est une étude d'extension multicentrique menée en ouvert, d'une durée de 5 ans actuellement en cours, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de Repatha, comme traitement adjuvant à d'autres traitements hypolipémiants, chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère, notamment l'hypercholestérolémie familiale homozygote. Au total 102 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère et 96 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans l'étude TAUSSIG. Tous les patients de l'étude ont été initialement traités par Repatha 420 mg une fois par mois, à l'exception de ceux traités par aphérèse lors de l'inclusion, qui ont commencé par recevoir Repatha 420 mg toutes les deux semaines. La fréquence d'administration chez les patients non traités par aphérèse a pu être augmentée à 420 mg toutes les deux semaines selon la réponse observée (taux de LDL-C et de PCSK9). L'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable prouvé par la réduction du taux de LDL-C chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère (tableau 5).

Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère.

Tableau 5. Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sévère – modification médiane en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO (n = 16)	Semaine 24 de l'EEO (n = 8)	Semaine 36 de l'EEO (n = 5)
HF sévère (N = 102)	-47	-45	-48

Légende : EEO = étude d'extension en ouvert, N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'hypercholestérolémie familiale sévère.

La sécurité à long terme d'un taux durablement très bas de LDL-C (en l'occurrence < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) n'a pas encore été établie. Les données disponibles démontrent qu'il n'existe aucune différence significative sur le plan clinique entre les profils de sécurité des patients dont les taux de LDL-C sont inférieurs à 0,65 mmol/L et ceux présentant des taux de LDL-C plus élevés, voir la rubrique 4.8.

Traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

L'étude TESLA était une étude internationale, multicentrique, randomisée, menée en double aveugle contre placebo pendant 12 semaines, chez 49 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote âgés de 12 à 65 ans. Repatha 420 mg une fois par mois, en complément à d'autres traitements hypolipémiants (ex. : statines, chélateurs des acides biliaires), a diminué significativement les taux de LDL-C et d'ApoB à la semaine 12 par rapport au placebo (p < 0,001) (tableau 6). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet thérapeutique de l'administration de Repatha chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 6. Effets du traitement par Repatha comparé au placebo chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote - variation moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 12 (%, IC 95 %)

Étude	Traitement	LDL-C (%)	Non-HDL-C (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	VLDL-C (%)	HDL-C (%)	TG (%)	CT/ HDL-C %	ApoB/ ApoA1 %
TESLA (HFHo)	420 mg 1 x/mois (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)

Légende : HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote ; [a] valeur p nominale < 0,001 par comparaison avec le placebo ; [b] valeur p < 0,001 par comparaison avec le placebo.

Efficacité à long terme dans les cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote

Dans l'étude TAUSSIG, l'utilisation à long terme de Repatha a démontré un effet thérapeutique durable mis en évidence par la réduction du taux de LDL-C chez environ 20 à 30 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote non traités par aphérèse et chez environ 15 à 25 % des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote traités par aphérèse (tableau 7). Les modifications des autres paramètres lipidiques (CT, ApoB, non-HDL-C, CT/HDL-C et ApoB/ApoA1) ont également démontré l'effet durable de l'administration de Repatha sur le long terme chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Les réductions du taux de LDL-C et les modifications des autres paramètres lipidiques chez 13 patients adolescents (âgés de ≥ 12 à < 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote étaient comparables à celles observées dans la population globale des patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 7. Effet de Repatha sur le taux de LDL-C chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote – modification moyenne en pourcentage entre la valeur initiale et la semaine 36 de l'EEO

Population de patients (N)	Semaine 12 de l'EEO	Semaine 24 de l'EEO	Semaine 36 de l'EEO
HFHo (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non traités par aphérèse (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Traités par aphérèse (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Légende : EEO = étude d'extension menée en ouvert. N (n) = nombre de patients évaluables (N) et patients dont les taux de LDL étaient disponibles lors d'une visite spécialement prévue (n) pour l'ensemble d'analyse intermédiaire de l'HFHo.

Effet sur la charge morbide athéroscléreuse

Les effets de Repatha 420 mg une fois par mois sur la charge morbide athéroscléreuse, mesurée par échographie intravasculaire (IVUS), ont été évalués dans une étude randomisée, menée en double aveugle contre placebo, de 78 semaines, chez 968 patients atteints de coronaropathie recevant un traitement de fond optimal stable par statine. Repatha a réduit à la fois le pourcentage du volume d'athérome (PVA ; 1,01 % [IC 95 % 0,64 ; 1,38], p < 0,0001) et le volume total d'athérome (VTA ; 4,89 mm^3 [IC 95 % 2,53 ; 7,25], p < 0,0001) par rapport au placebo. Une régression athéroscléreuse, mesurée par le PVA, a été observée chez 64,3 % (IC 95 % 59,6 ; 68,7) et 47,3 % (IC 95 % 42,6 ; 52,0) des patients ayant reçu respectivement Repatha ou le placebo. Mesurée par le VTA, une régression athéroscléreuse a été observée chez 61,5 % (IC 95 % 56,7 ; 66,0) et 48,9 % (IC 95 % 44,2 ; 53,7) des patients ayant reçu respectivement Repatha ou le placebo. L'étude n'a pas évalué la corrélation entre la régression de la maladie athéroscléreuse et les événements cardiovasculaires.

Réduction du risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

L'étude de morbi-mortalité avec Repatha (FOURIER) était une étude randomisée, menée en double aveugle, pilotée par les événements, chez 27 564 patients âgés de 40 à 86 ans (âge moyen 62,5 ans), avec une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie ; 81 % avaient un antécédent d'IDM, 19 % avaient un antécédent d'AVC et 13 % avaient une artériopathie périphérique. Plus de 99 % des patients étaient traités par une statine d'intensité modérée à élevée et au moins un autre médicament à visée cardiovasculaire tel qu'un antiagrégant plaquettaire, un bêtabloquant, un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; le taux de LDL-C initial médian (Q1, Q3) était de 2,4 mmol/L (2,1-2,8). Le risque CV absolu était équilibré entre les groupes de traitement, en plus de l'événement index, tous les patients avaient au moins 1 facteur de risque CV majeur ou 2 facteurs de risque CV mineurs ;

80 % avaient une hypertension, 36 % un diabète et 28 % étaient fumeurs quotidiens. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit Repatha (140 mg toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois) soit le placebo correspondant ; la durée moyenne du suivi des patients a été de 26 mois.

Une réduction substantielle du taux de LDL-C a été observée tout au long de l'étude, avec des réductions du taux de LDL-C médian comprises entre 0,8 et 0,9 mmol/L lors de chaque évaluation ; 25 % des patients ont atteint un taux de LDL-C inférieur à 0,5 mmol/L. Malgré les taux très faibles de LDL-C obtenus, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé (voir rubrique 4.8) ; les fréquences de diabète *de novo* et d'événements cognitifs ont été comparables chez les patients ayant obtenu un taux de LDL-C < 0,65 mmol/L et chez ceux avec un taux de LDL-C plus élevé.

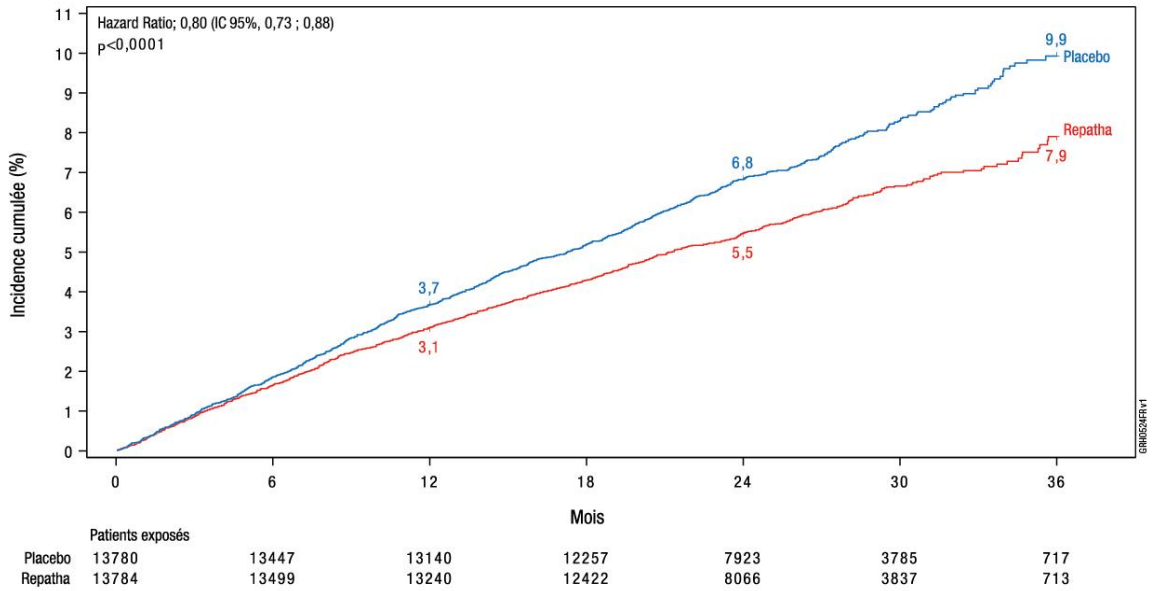
Repatha a réduit de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires, définis comme un composite du délai de survenue du premier décès CV, IDM, AVC, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable (voir tableau 8) ; les courbes de Kaplan-Meier pour les critères principaux et les principaux critères secondaires d'évaluation se sont séparées aux environs de 5 mois (voir figure 1 pour la courbe de Kaplan-Meier des MACE à 3 ans). Le risque relatif de survenue du critère composite des MACE (décès CV, IDM ou AVC) a été significativement réduit de 20 %. L'effet du traitement a été cohérent dans tous les sous-groupes (incluant l'âge, le type de maladie, le taux de LDL-C initial, l'intensité de la statine initiale, l'utilisation d'ézétimibe et le diabète) et a été dû à une réduction du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de revascularisation coronaire ; aucune différence significative n'a été observée sur la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes ; toutefois, l'étude n'était pas conçue pour détecter une telle différence.

Tableau 8. Effet de Repatha sur les événements cardiovasculaires majeurs

	Placebo (N = 13 780) n (%)	**Repatha (N = 13 784) n (%)**	**Hazard ratio[a] (IC 95 %)**	**Valeur p[b]**
MACE+ (composite de MACE, revascularisation coronaire ou hospitalisation pour angor instable)	1563 (11,34)	1344 (9,75)	0,85 (0,79 ; 0,92)	< 0,0001
MACE (composite de décès CV, IDM ou AVC)	1013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73 ; 0,88)	< 0,0001
Mortalité cardiovasculaire	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88 ; 1,25)	0,62
Mortalité toutes causes	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91 ; 1,19)	0,54
Infarctus du myocarde (fatal / non fatal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65 ; 0,82)	< 0,0001[c]
Accident vasculaire cérébral (fatal / non fatal)[d]	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66 ; 0,95)	0,0101[c]
Revascularisation coronaire	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71 ; 0,86)	< 0,0001[c]
Hospitalisation pour angor instable[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82 ; 1,18)	0,89

[a] Basé sur un modèle de Cox stratifié par les facteurs de stratification de la randomisation recueillis par IVRS (Interactive Voice Response System).
[b] Test bilatéral du log rank stratifié par les facteurs de stratification de la randomisation recueillis par IVRS.
[c] Significativité nominale.
[d] L'effet du traitement sur les AVC était lié à une réduction du risque d'AVC ischémiques ; aucun effet n'a été observé sur les AVC hémorragiques ou de cause indéterminée.
[e] L'évaluation du délai d'hospitalisation pour angor instable a été faite *ad hoc*.

Figure 1. Délai de survenue d'un événement MACE (composite de décès CV, IDM ou AVC) ; Kaplan Meier à 3 ans



Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dyslipidémie mixte.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Repatha dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les données disponibles concernant l'utilisation de Repatha dans la population pédiatrique sont limitées. Quatorze patients adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des essais cliniques. Globalement, aucune différence en matière de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg de Repatha à des adultes sains, le pic médian de concentration sérique a été atteint en 3 à 4 jours. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 13,0 (10,4) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 96,5 (78,7) jours•µg/mL. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 420 mg, la C_{max} moyenne (ET) était de 46,0 (17,2) µg/mL et l'ASC_{der} moyenne (ET) de 842 (333) jours•µg/mL. Trois doses sous-cutanées de 140 mg étaient bioéquivalentes à une dose sous-cutanée unique de 420 mg. D'après des modèles pharmacocinétiques, la biodisponibilité absolue après une injection sous-cutanée s'établissait à 72 %.

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, le volume de distribution moyen (ET) à l'état d'équilibre était estimé à 3,3 (0,5) L, ce qui suggère que la distribution tissulaire de l'evolocumab est limitée.

Biotransformation

Repatha est composé uniquement d'acides aminés et de glucides, comme les immunoglobulines natives, et il est peu probable qu'il soit éliminé par le métabolisme hépatique. Son métabolisme et son élimination devraient suivre les voies de clairance de l'immunoglobuline pour aboutir à une dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels.

Élimination

La demi-vie efficace de l'evolocumab a été estimée entre 11 et 17 jours.

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte prenant des doses élevées de statines, l'exposition systémique à l'evolocumab était légèrement inférieure à celle observée chez les sujets recevant des doses faibles à modérées de statines (ratio de l'ASC_{der} 0,74 [IC à 90 % 0,29 ; 1,9]). Une augmentation d'environ 20 % de la clairance, en partie médiée par les statines qui accroissent la concentration en PCSK9, a été observée mais sans impact indésirable sur l'effet pharmacodynamique de l'evolocumab sur les lipides. L'analyse pharmacocinétique de la population n'a révélé aucune différence notable concernant la concentration sérique d'evolocumab chez les patients présentant une hypercholestérolémie (familiale ou non) traités concomitamment par des statines.

Linéarité/non-linéarité

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 420 mg, la clairance systémique moyenne (ET) a été estimée à 12 (2) mL/h. Dans des études cliniques avec administration sous-cutanée répétée sur 12 semaines, une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose a été observée avec des doses de 140 mg et plus. Une accumulation de l'ordre du double ou du triple environ des concentrations sériques résiduelles (C_{min} (ET) 7,21 (6,6)) a été observée après administration de 140 mg toutes les deux semaines ou après administration de 420 mg une fois par mois (C_{min} (ET) 11,2 (10,8)), et les concentrations sériques résiduelles étaient proches de l'état d'équilibre après 12 semaines de traitement.

Aucune modification des concentrations sériques liée à la durée de traitement n'a été observée sur une période de 124 semaines.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'analyse pharmacocinétique de la population portant sur des données intégrées provenant d'essais cliniques sur Repatha n'a pas révélé de différence dans la pharmacocinétique de l'evolocumab entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les patients ne souffrant pas d'insuffisance rénale. Les données concernant l'administration de Repatha chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). L'administration sous-cutanée d'une dose unique de 140 mg de Repatha a été étudiée chez huit patients atteints d'insuffisance hépatique légère, chez huit patients présentant une insuffisance hépatique modérée et chez huit sujets sains. L'exposition à l'evolocumab s'est avérée être environ 40 à 50 % inférieure à celle observée chez les sujets sains. Cependant, les taux initiaux de PCSK9, ainsi que le degré et le délai de neutralisation de la PCSK9 étaient similaires entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les volontaires sains. Cela s'est traduit par un délai de neutralisation et un degré de réduction du LDL-C similaires, en valeurs absolues. Repatha n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la rubrique 4.4).

Poids corporel

Lors de l'analyse pharmacocinétique, le poids corporel a été une covariable significative influençant les concentrations minimales de l'evolocumab, cependant sans impact sur la réduction des taux de LDL-C. Après une administration répétée de 140 mg toutes les 2 semaines, les concentrations minimales à la semaine 12 ont été, respectivement, 147 % plus élevées et 70 % plus faibles chez les patients de 69 kg et 93 kg que celle d'un sujet type de 81 kg. Une influence moindre du poids corporel a été notée avec des doses d'evolocumab sous-cutanées répétées de 420 mg administrées mensuellement.

Autres populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de la population suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge, de l'origine ethnique ou du sexe. La pharmacocinétique de l'evolocumab était influencée par le poids corporel sans toutefois aucun effet notable sur la réduction du taux de LDL-C. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'evolocumab n'était pas carcinogène chez le hamster à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Le potentiel mutagène de l'evolocumab n'a pas été évalué.

Chez le hamster et le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur la fertilité des mâles comme des femelles n'a été observé.

Chez le singe cynomolgus, à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois, aucun effet sur le développement embryo-fœtal ou post-natal (jusqu'à l'âge de 6 mois) n'a été observé.

Hormis une diminution de la Réponse Anticorps Dépendante aux lymphocytes T chez le singe cynomolgus immunisé contre l'hémocyanine de patelle (KLH) après 3 mois de traitement par evolocumab, aucun effet indésirable n'a été constaté chez le hamster (jusqu'à 3 mois) et chez le singe cynomolgus (jusqu'à 6 mois) à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. L'effet pharmacologique escompté de réduction des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total a été observé dans le cadre de ces études et était réversible après l'arrêt du traitement.

En association avec la rosuvastatine pendant 3 mois, aucun effet indésirable n'a été noté chez le singe cynomolgus à des expositions bien supérieures à celles reçues par les patients traités par evolocumab à raison de 420 mg une fois par mois. Les réductions des taux sériques de LDL-C et de cholestérol total étaient plus prononcées que celles observées précédemment sous evolocumab seul, et étaient réversibles après arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Proline
Acide acétique glacial
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
3 ans.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
3 ans.

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans le mois suivant.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution dans une seringue préremplie à usage unique en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27 G.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex, voir la rubrique 4.4).

Boîte contenant une seringue préremplie.

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli

1 mL de solution dans un stylo prérempli à usage unique en verre de type I avec une aiguille en acier inoxydable de calibre 27 G.

Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli contient du caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex, voir la rubrique 4.4).

Boîtes de un, deux, trois ou conditionnement multiple de six (3 x 2) stylos préremplis.

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche

3,5 mL de solution dans une cartouche à usage unique en polymère cyclo-oléofinique comportant un septum en élastomère et un piston (matériaux en contact avec le produit), et un capuchon en résine. La cartouche préremplie est assemblée avec un dispositif télescopique à vis. L'ensemble de la cartouche est conditionné avec le dispositif d'administration. Le circuit du fluide à l'intérieur du dispositif d'administration est composé d'acier inoxydable et de chlorure de polyvinyle non-DEHP, avec une aiguille de calibre 29 G en acier inoxydable. Le dispositif d'administration contient des batteries d'oxyde d'argent et de zinc et comprend un patch adhésif composé de ruban de polyester avec une colle acrylique. Le dispositif d'administration est conçu pour être utilisé uniquement avec la cartouche de 3,5 mL fournie.

Boîtes de une cartouche/mini pompe automatique ou conditionnement multiple de trois (3 x 1) cartouches/mini pompes automatiques.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement. Ne pas injecter la solution si celle-ci contient des particules, ou si elle est trouble ou d'une coloration anormale. Afin d'éviter une gêne au point d'injection, laisser le médicament atteindre la température ambiante (sans dépasser 25°C) avant de procéder à l'injection. Injecter tout le contenu.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK BREDA
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie

EU/1/15/1016/001 – 1 seringue préremplie

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli

EU/1/15/1016/002 - 1 stylo prérempli
EU/1/15/1016/003 - 2 stylos préremplis
EU/1/15/1016/004 - 3 stylos préremplis
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) stylos préremplis (conditionnement multiple)

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche

EU/1/15/1016/006 – 1 cartouche conditionnée avec la mini pompe automatique
EU/1/15/1016/007 – 3 (3x1) cartouches conditionnées avec des mini pompes automatiques (conditionnement multiple)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juillet 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique
Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 seringue préremplie.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 seringue

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 stylo prérempli SureClick.
2 stylos prérempli SureClick.
3 stylos prérempli SureClick.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DU STYLO PRÉREMPLI (sans Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
2 stylos préremplis SureClick. Elément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI EN MULTIPACK (avec Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque stylo prérempli SureClick contient 140 mg de evolocumab dans 1 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
Conditionnement multiple: 6 (3 boîtes de 2) stylos préremplis SureClick.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Contient du latex, lire la notice avant utilisation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 140 stylo

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DU STYLO PRÉREMPLI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Repatha 140 mg solution injectable
evolocumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA MINI POMPE AUTOMATIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque cartouche contient 420 mg de evolocumab dans 3,5 mL de solution (120 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 cartouche et une mini pompe automatique.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 420 cartouche

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA MINI POMPE AUTOMATIQUE (sans Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque cartouche contient 420 mg de evolocumab dans 3,5 mL de solution (120 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 cartouche et une mini pompe automatique. Elément d'un conditionnement multiple. Ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 420 cartouche

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE LA MNI POMPE AUTOMATIQUE (avec Blue Box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
evolocumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque cartouche contient 420 mg de evolocumab dans 3,5 mL de solution (120 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
Conditionnement multiple : 3 (3 boîtes de 1) cartouches et mini pompes automatiques.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1016/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Repatha 420 cartouche

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETAGE DE LA CARTOUCHE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Repatha 420 mg solution injectable
evolocumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3,5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Repatha 140 mg solution injectable en seringue préremplie
evolocumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha
3. Comment utiliser Repatha
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Repatha
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Repatha et comment agit-il ?

Repatha est un médicament qui réduit les taux de « mauvais » cholestérol, un type de graisses/lipides, dans le sang.

Repatha contient la substance active evolocumab, un anticorps monoclonal (une classe de protéine spécifique conçue pour se lier à une molécule-cible dans le corps). Evolocumab est conçu pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui affecte la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant PCSK9, le médicament augmente la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminue donc le taux de cholestérol dans le sang.

Repatha est utilisé chez des patients qui ne parviennent pas à réguler leur taux de cholestérol avec un régime alimentaire hypocholestérolémiant seul. Vous devez toutefois poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant que vous prenez ce médicament. Repatha peut aider à prévenir les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et certaines interventions cardiaques visant à rétablir le flux sanguin vers le cœur ; liés à une accumulation de dépôts graisseux dans vos artères (également connue sous le nom de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse).

Dans quel cas Repatha est-il utilisé ?

Repatha est utilisé en association à un régime hypocholestérolémiant :

- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire [hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale] ou dyslipidémie mixte). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol,
  - seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines n'agissent pas bien ou ne peuvent être utilisées.
- Si vous avez 12 ans ou plus et un taux de cholestérol sanguin élevé lié à une maladie particulière qui touche votre famille (hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Il est administré :
  - en association avec d'autres traitements hypocholestérolémiants.
- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé et une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol.
  - seul ou en association avec un autre médicament hypocholestérolémiant lorsque les statines n'ont pas l'effet escompté ou ne peuvent pas être utilisées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha

N'utilisez jamais Repatha si vous êtes allergique à l'evolocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Repatha si vous souffrez :
- d'une affection hépatique,
- de problèmes rénaux graves.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie en verre est fabriqué à partir de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte.

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Autres médicaments et Repatha

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Repatha n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Repatha est dangereux pour l'enfant à naître.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou débutez une grossesse pendant le traitement par Repatha.

On ignore si Repatha est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Repatha en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Repatha pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Repatha n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Repatha contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium » et n'a normalement aucun impact sur un régime alimentaire pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Repatha

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Repatha est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée).

La dose recommandée dépend de l'état sous-jacent :

- chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.
- chez les adultes ou les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines. Si vous êtes également traité(e) par aphérèse, une technique similaire à la dialyse au cours de laquelle le cholestérol et certaines autres graisses sont éliminés de votre sang, votre médecin peut décider de commencer votre traitement par une dose de 420 mg toutes les deux semaines afin que celle-ci coïncide avec votre traitement par aphérèse.
- chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères), la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.

Si votre médecin vous a prescrit une dose de 420 mg, vous devez utiliser trois seringues préremplies car chaque seringue préremplie contient 140 mg de médicament. Après avoir atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.

Si votre médecin décide que vous ou votre soignant pouvez pratiquer les injections de Repatha, vous ou votre soignant devrez suivre une formation sur la façon de préparer et d'injecter correctement Repatha. N'essayez pas d'injecter Repatha tant que vous n'avez pas été formé(e) sur la manière de le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Lisez le mode d'emploi détaillé figurant à la fin de cette notice pour savoir comment conserver, préparer et vous administrer Repatha correctement à domicile.

Avant de commencer le traitement par Repatha, vous devez suivre un régime hypocholestérolémiant afin de réduire votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant le traitement par Repatha.

Si votre médecin a prescrit Repatha ainsi qu'un autre médicament hypocholestérolémiant, suivez ses instructions concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. Dans ce cas, veuillez lire également les instructions relatives à la posologie qui figurent dans la notice de cet autre médicament.

Si vous avez utilisé plus de Repatha que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Repatha

Prenez Repatha dès que possible après avoir oublié la dose. Puis, contactez votre médecin qui vous dira quand prendre la dose suivante, et respectez les nouvelles instructions données par votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique, se traduisant par un nez qui coule, un mal de gorge ou une infection des sinus (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Mal de dos
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Réactions au site d'injection, comme une ecchymose, une rougeur, un saignement, une douleur ou un gonflement
- Éruption cutanée

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100
- Urticaire, boutons rouges qui démangent sur la peau

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Repatha

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Votre seringue préremplie peut être laissée en dehors du réfrigérateur jusqu'à atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans le mois suivant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Repatha

- La substance active est l'evolocumab. Chaque seringue préremplie contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont : proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Repatha et contenu de l'emballage extérieur

Repatha est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou si la solution présente de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.

Chaque boîte contient une seringue préremplie à usage unique.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Fabricant
Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mode d’emploi:
Seringue préremplie de Repatha à usage unique

Schéma des différentes parties

Avant utilisation	Après utilisation
Tige du piston Médicament Corps de la seringue Avec capuchon de l’aiguille gris	Piston après utilisation Corps de la seringue après utilisation Aiguille après utilisation Sans capuchon de l’aiguille gris

!	L’aiguille se trouve à l’intérieur.

Important

Avant d'utiliser une seringue préremplie de Repatha à usage unique, veuillez lire ces informations importantes:

- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de seringues préremplies de Repatha nécessaires à votre dose. Si vous injectez plus d'une seringue préremplie de Repatha, après qu'elles aient atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.
- Conserver la seringue préremplie de Repatha dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- La seringue préremplie de Repatha doit être conservée au réfrigérateur (2 à 8°C).
- Il est important que vous n'essayiez pas de vous injecter le médicament vous-même avant d'avoir été formé(e) par votre professionnel de santé.
- Le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie de Repatha est composé de caoutchouc naturel sec, fabriqué à partir de latex. Si vous êtes allergique au latex, veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Tenir les seringues préremplies de Repatha hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION:**

- ✘ N'utilisez pas la seringue préremplie de Repatha si l'emballage est ouvert ou endommagé.
- ✘ Ne congelez pas la seringue préremplie de Repatha ou n'utilisez pas une seringue qui a été congelée.
- ✘ N'utilisez pas la seringue préremplie de Repatha si elle est tombée sur une surface dure. Une partie de la seringue peut être cassée même si cela n'est pas apparent. Utilisez une nouvelle seringue préremplie de Repatha.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie de Repatha avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

Etape 1 : Mise en place	
A	**Sortez la boîte de la seringue préremplie de Repatha du réfrigérateur et attendez 30 minutes.**

Patientez au moins 30 minutes afin que la seringue préremplie dans son emballage atteigne naturellement la température ambiante avant de pratiquer l'injection.

Vérifiez que le nom Repatha figure bien sur l'emballage.

⊘ **ATTENTION:**

- ✘ N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie de Repatha en utilisant une source de chaleur comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes par exemple.
- ✘ Ne laissez pas la seringue préremplie de Repatha exposée directement au soleil.
- ✘ Ne secouez pas la seringue préremplie de Repatha.

B	**Rassemblez tout le matériel nécessaire pour pratiquer l'injection.**

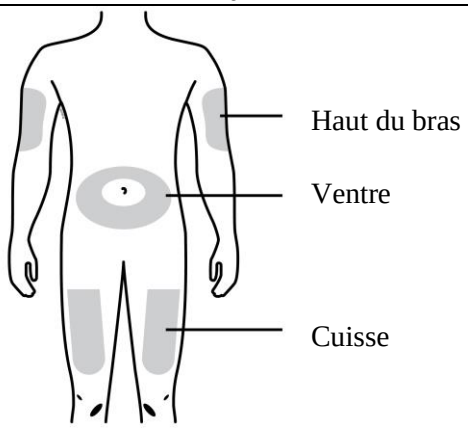
Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.

Sur une surface plane, propre et bien éclairée, placez :

- Une seringue préremplie de Repatha dans son plateau.
- Des lingettes alcoolisées.
- Du coton ou de la gaze.
- Un pansement.
- Un conteneur pour déchets tranchants.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** la seringue préremplie de Repatha après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

C	**Choisissez votre site d'injection.**



Vous pouvez utiliser:

- La cuisse.
- Le ventre, au-delà de 5 centimètres autour du nombril.
- La partie externe du haut du bras (uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne).

⊘ **N'INJECTEZ PAS** le médicament dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.

! Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection. Si vous avez besoin d'utiliser le même site d'injection, assurez-vous simplement qu'il ne s'agit pas exactement du même endroit que celui que vous avez utilisé la dernière fois.

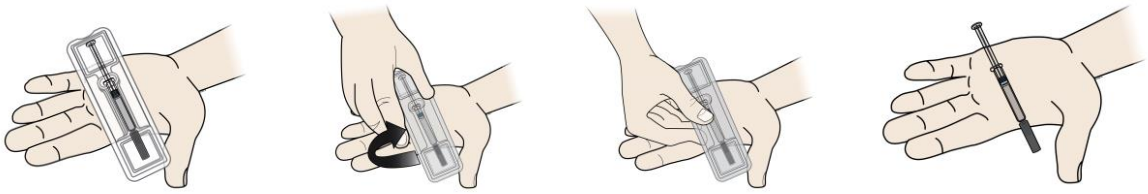
D	**Nettoyez votre site d'injection.**

Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher votre peau avant de pratiquer l'injection.

⊘ **NE TOUCHEZ PLUS** cette zone de la peau avant d'effectuer l'injection.

E	**Retirez la seringue préremplie du plateau.**

Retournez le plateau Appuyez doucement



Pour sortir la seringue:

- Enlevez le papier du plateau.
- Placez le plateau dans votre main.
- Retournez le plateau et appuyez doucement sur le centre à l'arrière du plateau pour en faire sortir la seringue.
- Si la seringue préremplie ne sort pas du plateau, appuyez doucement sur l'arrière du plateau.

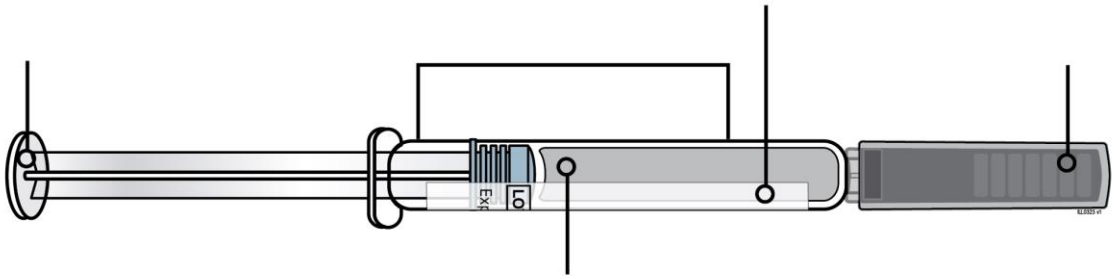
⊘ **ATTENTION:**

✘ Ne saisissez pas et ne tirez pas la seringue préremplie par la tige du piston ou par le capuchon gris de l'aiguille. Cela pourrait endommager la seringue.

✘ Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

! Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.

F	**Inspectez le médicament et la seringue**



Tenez toujours la seringue préremplie par le corps de la seringue.
Vérifiez que :

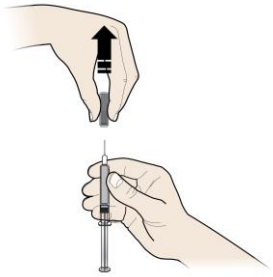
- Le nom Repatha est indiqué sur l'étiquette de la seringue préremplie.
- Le médicament dans la seringue préremplie est clair à opalescent, incolore à légèrement jaune.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** la seringue préremplie si :

- ✘ une partie de la seringue préremplie semble fissurée ou cassée.
- ✘ il manque le capuchon gris de l'aiguille ou si celui-ci n'est pas correctement en place.
- ✘ le médicament présente une coloration anormale ou contient de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.
- ✘ la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie est dépassée.

Étape 2 : Préparation	
A	**Retirez avec précaution le capuchon gris de l'aiguille en veillant à ne pas vous piquer. Ne pas** enlever le capuchon gris de l'aiguille pendant plus de 5 minutes. Ceci pourrait assécher le médicament.

1.



Il est normal de voir une goutte de médicament à l'extrémité de l'aiguille.

2.

Placez immédiatement le capuchon dans le conteneur à déchets tranchants.

⊘ **ATTENTION:**

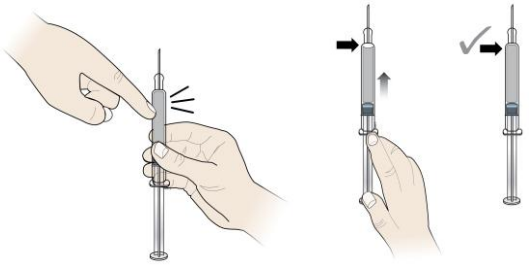
- ✘ Ne tordez pas et ne pliez pas le capuchon gris de l'aiguille. Cela pourrait endommager l'aiguille.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue préremplie.

B	**Éliminez la bulle d'air.**

Vous remarquerez peut-être la présence d'une bulle d'air dans la seringue préremplie de Repatha.

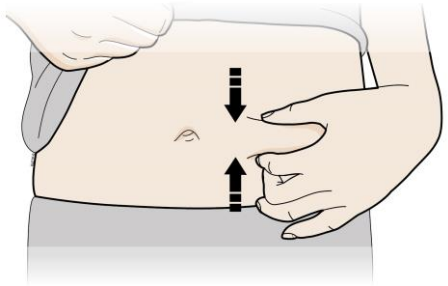
Si une bulle d'air est présente :

- Tenez la seringue préremplie en dirigeant l'aiguille vers le haut.
- Tapotez doucement le corps de la seringue avec vos doigts jusqu'à ce que la bulle d'air remonte vers le haut de la seringue.
- Poussez lentement et doucement la tige du piston pour chasser l'air de la seringue préremplie. Faites très attention de ne pas faire sortir de médicament.



⊘ **NE TAPOTEZ PAS** l'aiguille de la seringue.

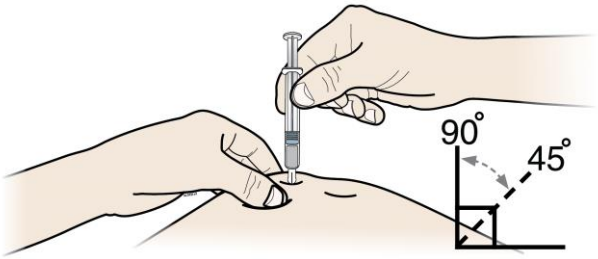
C	**PINCEZ votre site d'injection pour créer une surface ferme.**



Pincez la peau fermement entre le pouce et les autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

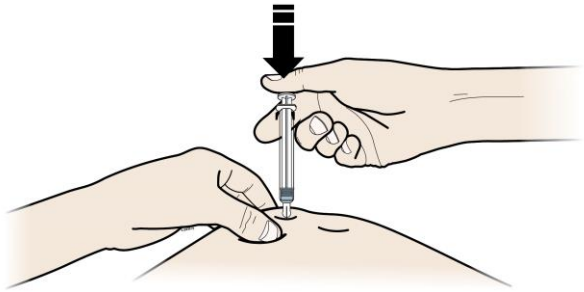
Il est important de conserver la peau pincée pendant l'injection.

	Etape 3: Injection
A	**Maintenez la peau PINCÉE. Insérez l'aiguille dans la peau selon un angle de 45 à 90 degrés.**

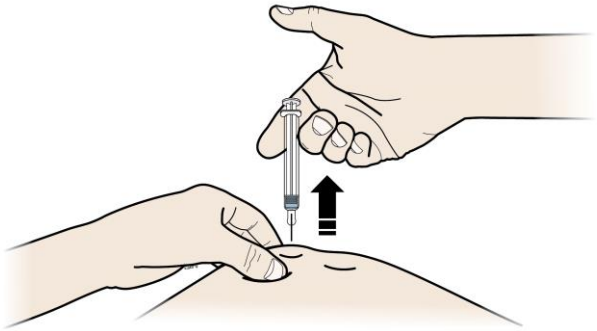


⊘ **NE PLACEZ PAS** votre doigt sur la tige du piston pendant que vous insérez l'aiguille.

B	**En appliquant une pression lente et constante, POUSSEZ la tige du piston jusqu'au bout, jusqu'à ce que la seringue soit vide.**



C	**Une fois la seringue vide, RELÂCHEZ votre pouce, et retirez doucement la seringue de votre peau.**



⊘ **NE REMETTEZ PAS** le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue après l'injection.

Etape 4: Fin	
A	**Placez immédiatement la seringue usagée dans le conteneur à déchets tranchants.**

Discutez avec votre professionnel de santé de l'élimination adéquate. Il peut exister des recommandations locales d'élimination.

⊘ **NE RÉUTILISEZ PAS** la seringue usagée.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** le médicament restant dans la seringue usagée.

⊘ **NE RECYCLEZ PAS** la seringue ou le conteneur à déchets tranchants et ne les jetez pas avec les déchets ménagers.

! Tenir les seringues et les conteneurs à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

B	**Examinez le site d'injection.**
	En cas de saignement, appuyez un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. Appliquez un pansement si nécessaire.
⊘	**NE FROTTEZ PAS** le site d'injection.

Notice : Information de l'utilisateur

Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli
evolocumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha
3. Comment utiliser Repatha
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Repatha
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Repatha et comment agit-il ?

Repatha est un médicament qui réduit les taux de « mauvais » cholestérol, un type de graisses/lipides, dans le sang.

Repatha contient la substance active evolocumab, un anticorps monoclonal (une classe de protéine spécifique conçue pour se lier à une molécule-cible dans le corps). Evolocumab est conçu pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui affecte la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant PCSK9, le médicament augmente la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminue donc le taux de cholestérol dans le sang.

Repatha est utilisé chez des patients qui ne parviennent pas à réguler leur taux de cholestérol avec un régime alimentaire hypocholestérolémiant seul. Vous devez toutefois poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant que vous prenez ce médicament.Repatha peut aider à prévenir les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et certaines interventions cardiaques visant à rétablir le flux sanguin vers le cœur ; liés à une accumulation de dépôts graisseux dans vos artères (également connue sous le nom de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse).

Dans quel cas Repatha est-il utilisé ?

Repatha est utilisé en association à un régime hypocholestérolémiant :

- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire [hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale] ou dyslipidémie mixte). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol,
  - seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines n'agissent pas bien ou ne peuvent être utilisées.
- Si vous avez 12 ans ou plus et un taux de cholestérol sanguin élevé lié à une maladie particulière qui touche votre famille (hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Il est administré :
  - en association avec d'autres traitements hypocholestérolémiants.
- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé et une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol.
  - seul ou en association avec un autre médicament hypocholestérolémiant lorsque les statines n'ont pas l'effet escompté ou ne peuvent pas être utilisées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha

N'utilisez jamais Repatha si vous êtes allergique à l'evolocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Repatha si vous souffrez :
- d'une affection hépatique,
- de problèmes rénaux graves.

Le capuchon de l'aiguille du stylo prérempli est fabriqué à partir de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex), ce qui peut entraîner des réactions allergiques.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte.

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Autres médicaments et Repatha

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Repatha n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Repatha est dangereux pour l'enfant à naître.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou débutez une grossesse pendant le traitement par Repatha.

On ignore si Repatha est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Repatha en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Repatha pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Repatha n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Repatha contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium » et n'a normalement aucun impact sur un régime alimentaire pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Repatha

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Repatha est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée).

La dose recommandée dépend de l'état sous-jacent :

- chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.
- chez les adultes ou les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines. Si vous êtes également traité(e) par aphérèse, une technique similaire à la dialyse au cours de laquelle le cholestérol et certaines autres graisses sont éliminés de votre sang, votre médecin peut décider de commencer votre traitement par une dose de 420 mg toutes les deux semaines afin que celle-ci coïncide avec votre traitement par aphérèse.
- chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères), la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.

Si votre médecin vous a prescrit une dose de 420 mg, vous devez utiliser trois stylos prémplis car chaque stylo prérempli contient 140 mg de médicament. Après avoir atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.

Si votre médecin décide que vous ou votre soignant pouvez pratiquer les injections de Repatha, vous ou votre soignant devrez suivre une formation sur la façon de préparer et d'injecter correctement Repatha. N'essayez pas d'injecter Repatha tant que vous n'avez pas été formé(e) sur la manière de le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Lisez le mode d'emploi détaillé figurant à la fin de cette notice pour savoir comment conserver, préparer et vous administrer Repatha correctement à domicile.

Avant de commencer le traitement par Repatha, vous devez suivre un régime hypocholestérolémiant afin de réduire votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant le traitement par Repatha.

Si votre médecin a prescrit Repatha ainsi qu'un autre médicament hypocholestérolémiant, suivez ses instructions concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. Dans ce cas, veuillez lire également les instructions relatives à la posologie qui figurent dans la notice de cet autre médicament.

Si vous avez utilisé plus de Repatha que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Repatha

Prenez Repatha dès que possible après avoir oublié la dose. Puis, contactez votre médecin qui vous dira quand prendre la dose suivante, et respectez les nouvelles instructions données par votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique, se traduisant par un écoulement nasal, un mal de gorge ou une sinusite (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Mal de dos
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Réactions au site d'injection, comme une ecchymose, une rougeur, un saignement, une douleur ou un gonflement
- Éruption cutanée

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100
- Urticaire, boutons rouges qui démangent sur la peau.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Repatha

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N’utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l’étiquette et l’emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l’emballage extérieur d’origine à l’abri de la lumière.

Votre stylo prérempli peut être laissé en dehors du réfrigérateur jusqu'à atteindre la température ambiante (jusqu’à 25°C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans le mois suivant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l’égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d’éliminer les médicaments que vous n’utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l’environnement.

6. Contenu de l’emballage et autres informations

Ce que contient Repatha

- La substance active est l'evolocumab. Chaque stylo prérempli SureClick contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution.
- Les autres composants sont : proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu’est-ce que Repatha et contenu de l’emballage extérieur

Repatha est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. N’utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou si la solution présente de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.

Chaque boîte contient un, deux, trois ou six stylos préremplis SureClick à usage unique.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché et fabricant
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Fabricant
Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

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

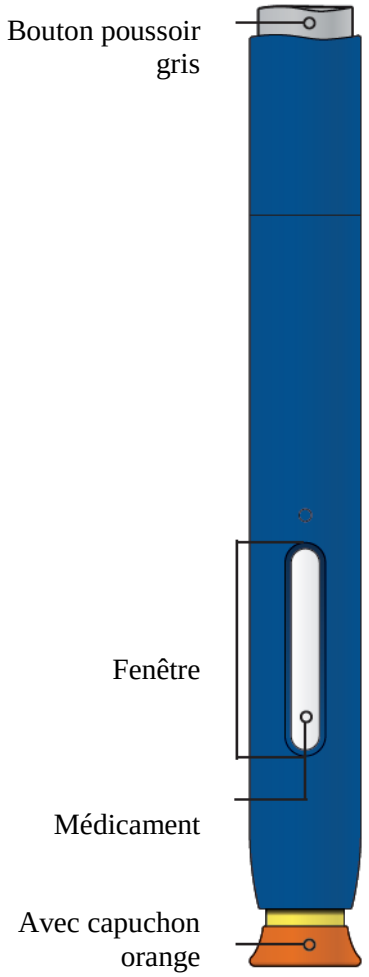
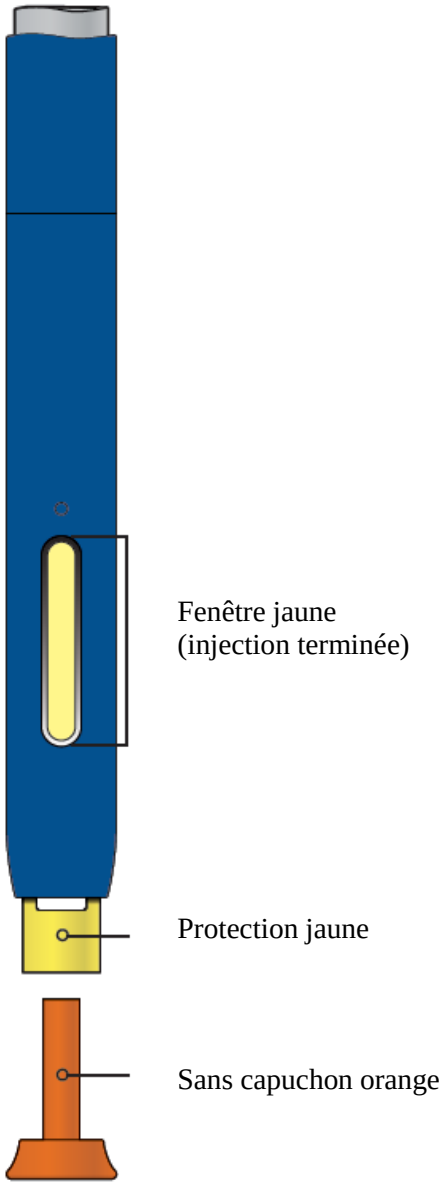
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mode d'emploi :
Stylo prérempli de Repatha à usage unique

Schéma des différentes parties

Avant utilisation	Après utilisation
	

L'aiguille se trouve à l'intérieur.

Important

Avant d'utiliser un stylo prérempli de Repatha, veuillez lire ces informations importantes :

- Votre professionnel de santé vous indiquera le nombre de stylos préremplis de Repatha nécessaires à votre dose. Si vous injectez plus d'un stylo prérempli de Repatha, après qu'ils aient atteint la température ambiante, toutes les injections doivent être administrées dans un délai de 30 minutes.
- Conserver le stylo prérempli de Repatha dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Le stylo prérempli de Repatha doit être conservé au réfrigérateur (2 à 8°C).
- Il est important que vous n'essayiez pas de vous injecter le médicament à moins d'y avoir été formé(e) par votre professionnel de santé.
- Le capuchon orange du stylo prérempli de Repatha contient une protection d'aiguille (située à l'intérieur du capuchon) qui se compose de caoutchouc naturel sec, fabriqué à partir de latex. Si vous êtes allergique au latex, veuillez en informer votre professionnel de santé.
- Tenir les stylos préremplis de Repatha hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION :**

- ✘ Ne congelez pas le stylo prérempli de Repatha et n'utilisez pas un stylo qui a été congelé.
- ✘ Ne secouez pas le stylo prérempli de Repatha.
- ✘ Ne retirez pas le capuchon orange du stylo prérempli de Repatha avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.
- ✘ N'utilisez pas le stylo prérempli de Repatha s'il est tombé sur une surface dure. Une partie du stylo peut être cassée même si cela n'est pas apparent.
- ✘ N'utilisez pas le stylo prérempli de Repatha après la date de péremption.

Etape 1 : Mise en place	
A	**Retirez un stylo prérempli de Repatha de la boîte.**
1.	Sortez le stylo prérempli de la boîte avec précaution.
2.	Remettez l'emballage d'origine contenant tout stylo prérempli non utilisé au réfrigérateur.
3.	Patientez au moins 30 minutes afin que le stylo prérempli atteigne naturellement la température ambiante avant de pratiquer l'injection.
⊘	**ATTENTION :**
	✘ N'utilisez pas de source de chaleur, comme de l'eau chaude ou un four à micro-ondes, pour réchauffer le stylo prérempli.
	✘ Ne laissez pas le stylo prérempli à la lumière directe du soleil.
	✘ Ne secouez pas le stylo prérempli.
	✘ Ne retirez pas le capuchon orange du stylo prérempli à ce stade.

B	**Inspectez le stylo prérempli de Repatha.**

Regardez l'aspect du médicament par la fenêtre du stylo. Il doit être clair à opalescent, et incolore à légèrement jaune.

Vérifiez la date de péremption.

⊘ **N'UTILISEZ PAS** un stylo prérempli si :

- ✘ le médicament est trouble ou présente une coloration anormale ou s'il contient de gros grumeaux, des paillettes ou des particules.
- ✘ une partie semble fissurée ou cassée.
- ✘ le stylo prérempli est tombé.
- ✘ il manque le capuchon orange ou si celui-ci n'est pas correctement en place.
- ✘ la date de péremption est dépassée.

Dans tous ces cas, utilisez un nouveau stylo prérempli.

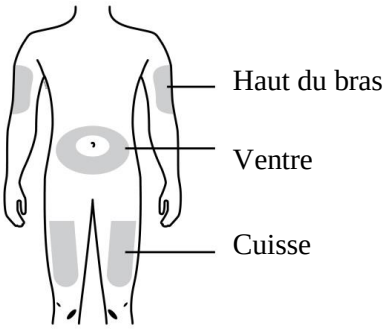
C	**Rassemblez tout le matériel nécessaire pour pratiquer l'injection.**

Lavez-vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.

Sur une surface propre et bien éclairée, placez :

- Un stylo prérempli neuf.
- Des lingettes alcoolisées.
- Du coton ou de la gaze.
- Un pansement.
- Un conteneur à déchets tranchants.

D	**Préparez et nettoyez le site d'injection.**



Vous pouvez utiliser :

- La cuisse.
- Le ventre, au-delà de 5 centimètres autour du nombril.
- La partie externe du haut du bras (uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne).

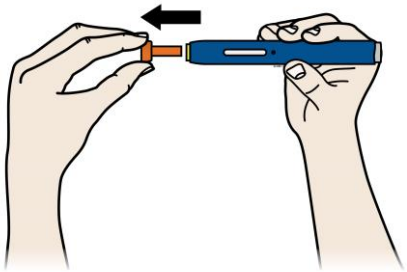
Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher votre peau.

⊘ **NE TOUCHEZ PLUS** cette zone avant d'effectuer l'injection.

Choisissez un site différent à chaque fois que vous pratiquez une auto-injection. Si vous avez besoin d'utiliser le même site d'injection, assurez-vous simplement qu'il ne s'agit pas exactement du même endroit que celui que vous avez utilisé la dernière fois.

N'INJECTEZ PAS le médicament dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Évitez d'injecter dans les zones comportant des cicatrices ou des vergetures.

Etape 2: Préparation	
A	Retirez le capuchon orange dans l'axe du stylo, seulement lorsque vous êtes prêt(e) à procéder à l'injection. **Ne pas** enlever le capuchon orange pendant plus de 5 minutes. Ceci pourrait assécher le médicament.



Il est normal de voir une goutte de liquide à l'extrémité de l'aiguille ou au niveau de la protection jaune.

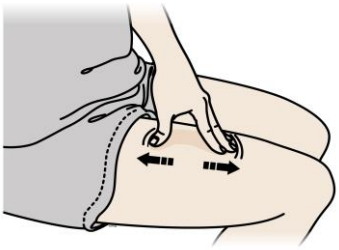
⊘ **ATTENTION :**

- ✘ Ne tordez pas et ne pliez pas le capuchon orange.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon orange sur le stylo prérempli.
- ✘ Ne mettez pas vos doigts dans la protection jaune.

NE RETIREZ PAS le capuchon orange du stylo prérempli avant d'être prêt(e) à procéder à l'injection.

B	**Étirez ou pincez votre site d'injection pour créer une surface ferme.**

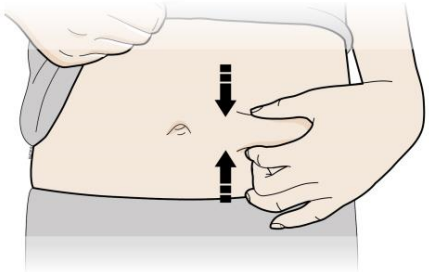
Méthode pour l'étirement



Étirez fermement la peau en écartant le pouce des autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

OU

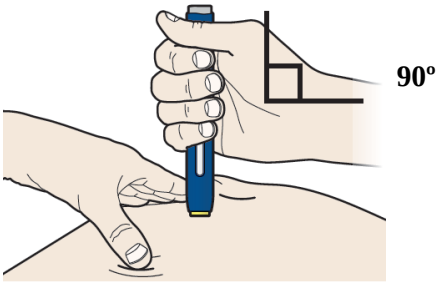
Méthode pour le pincement



Pincez la peau fermement entre le pouce et les autres doigts pour créer une zone d'environ 5 centimètres de largeur.

Il est important que la peau demeure étirée ou pincée pendant l'injection.

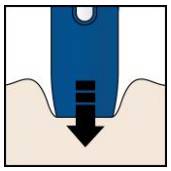
Etape 3: Injection	
A	**Maintenez l'étirement ou le pincement. Sans le capuchon orange, PLACEZ le stylo prérempli sur la peau à 90 degrés.**



NE TOUCHEZ PAS encore le bouton-poussoir gris.

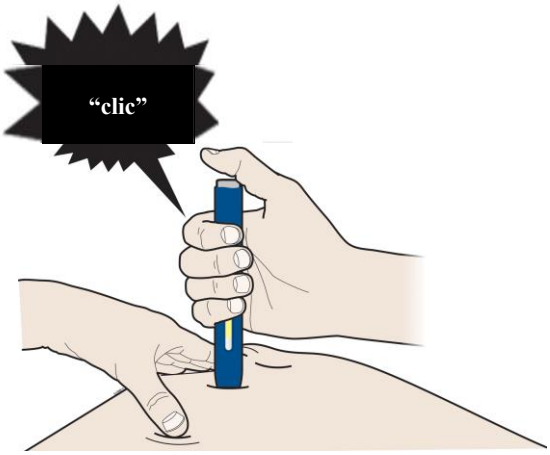
B	**APPUYEZ fermement le stylo prérempli sur la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.**

APPUYEZ

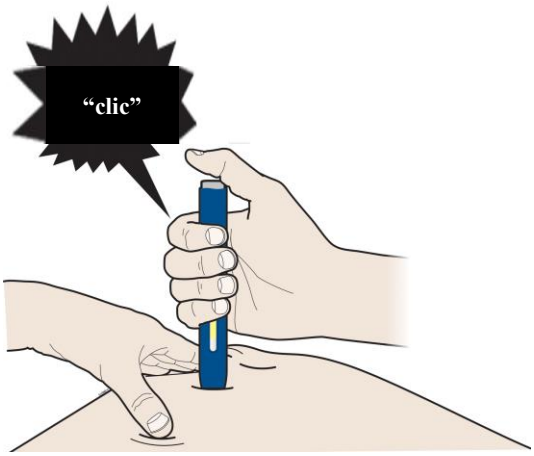


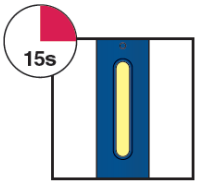
Vous devez appuyer au maximum mais **NE PAS** toucher le bouton-poussoir gris tant que vous n'êtes pas prêt(e) à procéder à l'injection.

C	**Lorsque vous êtes prêt(e) à procéder à l'injection, APPUYEZ sur le bouton-poussoir gris. Vous entendrez un « clic ».**

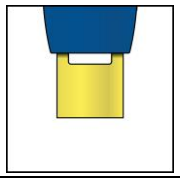


D	**Continuez à APPUYER sur la peau. Puis SOULEVEZ votre pouce. L'injection peut durer environ 15 secondes.**





La fenêtre devient jaune une fois l'injection terminée.



REMARQUE : Lorsque vous retirez le stylo prérempli de votre peau, l'aiguille est automatiquement protégée.

Etape 4: Fin	
A	**Jetez le stylo prérempli usagé ainsi que le capuchon orange de l'aiguille.**

Jetez le stylo prérempli usagé ainsi que le capuchon orange dans un conteneur à déchets tranchants.

Discutez avec votre professionnel de santé de l'élimination adéquate. Il peut exister des recommandations locales d'élimination.

Tenir le stylo prérempli et le conteneur à déchets tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

⊘ **ATTENTION :**

- ✘ Ne réutilisez pas le stylo prérempli.
- ✘ Ne remettez pas le capuchon du stylo prérempli et ne mettez pas vos doigts dans la protection jaune.
- ✘ Ne recyclez pas le stylo prérempli ou le conteneur à déchets tranchants et ne les jetez pas avec les déchets ménagers.

B	**Examinez le site d'injection.**

En cas de saignement, appuyez un morceau de coton ou de gaze sur le site d'injection. **NE FROTTEZ PAS** le site d'injection. Appliquez un pansement si nécessaire.

Notice : Information de l'utilisateur

Repatha 420 mg solution injectable en cartouche
evolocumab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha
3. Comment utiliser Repatha
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Repatha
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Repatha et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Repatha et comment agit-il ?

Repatha est un médicament qui réduit les taux de « mauvais » cholestérol, un type de graisses/lipides, dans le sang.

Repatha contient la substance active evolocumab, un anticorps monoclonal (une classe de protéine spécifique conçue pour se lier à une molécule-cible dans le corps). Evolocumab est conçu pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui affecte la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant PCSK9, le médicament augmente la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminue donc le taux de cholestérol dans le sang.

Repatha est utilisé chez des patients qui ne parviennent pas à réguler leur taux de cholestérol avec un régime alimentaire hypocholestérolémiant seul. Vous devez toutefois poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant que vous prenez ce médicament. Repatha peut aider à prévenir les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et certaines interventions cardiaques visant à rétablir le flux sanguin vers le cœur ; liés à une accumulation de dépôts graisseux dans vos artères (également connue sous le nom de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse).

Dans quel cas Repatha est-il utilisé ?

Repatha est utilisé en association à un régime hypocholestérolémiant :

- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé (hypercholestérolémie primaire [hypercholestérolémie hétérozygote familiale et non familiale] ou dyslipidémie mixte). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol,
  - seul ou en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants lorsque les statines n'agissent pas bien ou ne peuvent être utilisées.
- Si vous avez 12 ans ou plus et un taux de cholestérol sanguin élevé lié à une maladie particulière qui touche votre famille (hypercholestérolémie familiale homozygote ou HFHo). Il est administré :
  - en association avec d'autres traitements hypocholestérolémiants.
- Si vous êtes un adulte présentant un taux de cholestérol sanguin élevé et une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères). Il est administré :
  - en association avec une statine ou un autre médicament hypocholestérolémiant, si la dose maximale de statine ne permet pas de réduire suffisamment votre taux de cholestérol.
  - seul ou en association avec un autre médicament hypocholestérolémiant lorsque les statines n'ont pas l'effet escompté ou ne peuvent pas être utilisées.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Repatha

N'utilisez jamais Repatha si vous êtes allergique à l'evolocumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Repatha si vous souffrez :
- d'une affection hépatique,
- de problèmes rénaux graves.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 18 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte.

L'utilisation de Repatha n'a pas été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Autres médicaments et Repatha

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Repatha n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Repatha est dangereux pour l'enfant à naître.

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous pensez être enceinte ou débutez une grossesse pendant le traitement par Repatha.

On ignore si Repatha est excrété dans le lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, il est important de le signaler à votre médecin. Votre médecin vous aidera ainsi à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou interrompre le traitement par Repatha en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Repatha pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Repatha n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Repatha contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium » et n'a normalement aucun impact sur un régime alimentaire pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Repatha

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Repatha est administré sous forme d'injection sous la peau (voie sous-cutanée).

La dose recommandée dépend de l'état sous-jacent :

- chez les adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte, la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.
- chez les adultes ou les adolescents atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose à 420 mg toutes les deux semaines. Si vous êtes également traité(e) par aphérèse, une technique similaire à la dialyse au cours de laquelle le cholestérol et certaines autres graisses sont éliminés de votre sang, votre médecin peut décider de commencer votre traitement par une dose de 420 mg toutes les deux semaines afin que celle-ci coïncide avec votre traitement par aphérèse.
- chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédent d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou d'affection des artères), la dose est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois.

Si votre médecin décide que vous ou votre soignant pouvez pratiquer les injections de Repatha en utilisant la mini pompe automatique, vous ou votre soignant devrez suivre une formation sur la façon de préparer et d'injecter correctement Repatha. N'essayez pas d'utiliser la mini pompe automatique tant que vous n'avez pas été formé(e) sur la manière de le faire par votre médecin ou votre infirmier/ère. Il est recommandé que les patients de 12 et 13 ans soient supervisés par un adulte lorsqu'ils utilisent la mini pompe automatique.

Lisez le mode d'emploi détaillé figurant à la fin de cette notice pour savoir comment conserver, préparer et utiliser votre mini pompe automatique Repatha à domicile.

Avant de commencer le traitement par Repatha, vous devez suivre un régime hypocholestérolémiant afin de réduire votre taux de cholestérol. Vous devez poursuivre votre régime hypocholestérolémiant pendant le traitement par Repatha.

Si votre médecin a prescrit Repatha ainsi qu'un autre médicament hypocholestérolémiant, suivez ses instructions concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. Dans ce cas, veuillez lire également les instructions relatives à la posologie qui figurent dans la notice de cet autre médicament.

Si vous avez utilisé plus de Repatha que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Repatha

Prenez Repatha dès que possible après avoir oublié la dose. Puis, contactez votre médecin qui vous dira quand prendre la dose suivante, et respectez les nouvelles instructions données par votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10
- Grippe (température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume classique, se traduisant par un écoulement nasal, un mal de gorge ou une sinusite (rhinopharyngite ou infections des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Mal de dos
- Douleurs articulaires (arthralgies)
- Réactions au site d'injection, comme ecchymose, rougeur, saignement, douleur ou gonflement
- Éruption cutanée

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100
- Urticaire, boutons rouges qui démangent sur la peau.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Repatha

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Votre médicament (cartouche et mini pompe automatique) peut être laissé hors du réfrigérateur jusqu'à atteindre la température ambiante (jusqu'à 25°C) avant l'injection. Cela permettra une injection plus confortable. Une fois sorti du réfrigérateur, Repatha peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25°C) dans son emballage d'origine et doit être utilisé dans le mois suivant.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Repatha

- La substance active est l'evolocumab. Chaque cartouche contient 420 mg d'evolocumab dans 3,5 mL de solution (120 mg/mL).
- Les autres composants sont : proline, acide acétique glacial, polysorbate 80, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Repatha et contenu de l'emballage extérieur

Repatha est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou si la solution présente de gros grumeaux, des paillettes ou des particules de couleur.

Chaque boîte contient une cartouche à usage unique conditionnée avec une mini pompe automatique à usage unique.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

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

Fabricant
Amgen NV
Arianelaan 5
1200 Brussel
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Mode d'emploi :
Mini pompe automatique et cartouche de Repatha à usage unique

Schéma des différentes parties

Cartouche

Partie supérieure de la cartouche (Ne pas pivoter)

Piston Blanc

Base de la cartouche

Médicament

Etiquette de la cartouche

Mini pompe automatique

Vue de face

Adhésif cutané

Voyant lumineux

Bouton de démarrage (Ne pas appuyer avant d'être prêt à injecter)

Clapet (ne pas fermer sans la cartouche)

Fenêtre de visualisation du médicament

Languettes

Vue arrière

Capuchon de l'aiguille

Papier adhésif

Bande de sécurité de la batterie

Aiguille à l'intérieur (sous le capuchon)

Languette gauche

Languette droite

Important : l'aiguille est à l'intérieur.

Important

Avant d'utiliser une mini pompe automatique et une cartouche de Repatha à usage unique, veuillez lire ces informations importantes :

Conservation de votre mini pompe automatique et la cartouche

- Conservez la mini pompe automatique et la cartouche hors de la vue et de la portée des enfants.
- Conserver la mini pompe automatique et la cartouche dans leur emballage d'origine à l'abri de la lumière ou des dommages physiques.
- La mini pompe automatique et la cartouche doivent être conservées au réfrigérateur (2°C – 8°C).
- Une fois retirées du réfrigérateur, la mini pompe automatique et la cartouche peuvent être conservées à température ambiante (20°C – 25°C) dans l'emballage d'origine et doivent être utilisées dans le mois suivant.
- **Ne pas** conserver la mini pompe automatique et la cartouche au froid ou à la chaleur extrême. Par exemple, éviter de les stocker dans la boîte à gants ou le coffre de votre véhicule. **Ne pas** congeler.

Utilisation de votre mini pompe et la cartouche

- Il est important que vous n'essayiez pas de vous injecter le médicament à moins d'y avoir été formé(e) par votre professionnel de santé.
- Il est recommandé qu'un adulte supervise l'utilisation de la mini pompe automatique et de la cartouche par un adolescent âgé de 12 ou 13 ans.
- **Ne pas utiliser** la mini pompe automatique et la cartouche après la date de péremption indiquée sur le carton.
- **Ne pas** secouer la mini pompe automatique ou la cartouche.
- **Ne pas** retirer la mini pompe automatique ou la cartouche de la boîte ou de la barquette transparente avant d'être prêt à l'injection.
- **Ne pas presser** le bouton de démarrage avant d'avoir placé la mini pompe automatique et la cartouche chargée sur votre peau et d'être prêt à injecter.
- A ce moment-là seulement, vous pouvez presser le bouton. Si une erreur se produit, la mini pompe automatique ne peut pas être utilisée.
- **Ne pas** utiliser la mini pompe automatique et la cartouche si l'une ou l'autre est tombée sur une surface dure. Une partie de la mini pompe automatique ou de la cartouche peut être cassée même si cela n'est pas apparent. Utiliser une mini pompe automatique et une cartouche neuves.
- **Ne pas** réutiliser la mini pompe automatique et la cartouche. La mini pompe et la cartouche sont à usage unique seulement.
- **Ne pas** congeler la mini pompe automatique et la cartouche.
- **Ne pas** exposer la mini pompe automatique à l'eau ou à d'autres liquides. Elle contient des composants électroniques qui ne doivent pas être mouillés.
- La mini pompe automatique à usage unique pour voie sous cutanée est destinée à être utilisée uniquement avec la cartouche.

Dans tous les cas mentionnés ci-dessus, utiliser une mini pompe automatique et une cartouche neuves. Un professionnel de santé connaissant bien Repatha sera à même de répondre à vos questions.

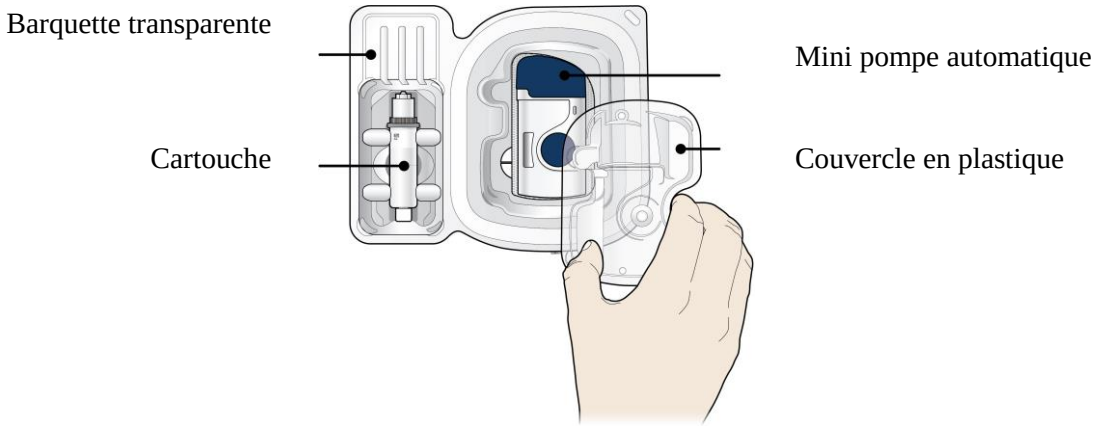
Etape 1 : Préparation	
A	**Retirer le carton contenant la mini pompe automatique et la cartouche du réfrigérateur. Attendez 45 minutes.**

Important : Attendez au moins 45 minutes que la mini pompe automatique et la cartouche atteignent naturellement la température ambiante dans leur emballage.

- **Ne pas** essayer de réchauffer la cartouche en utilisant une source de chaleur telle que de l'eau chaude ou le four à micro-ondes.
- **Ne pas** secouer la mini pompe automatique et la cartouche.
- **Ne pas** utiliser la cartouche si certaines parties paraissent fissurées ou endommagées.
- **Ne pas** utiliser si la date de péremption imprimée sur le carton est dépassée.

Dans tous les cas mentionnés ci-dessus, utiliser une mini pompe automatique et une cartouche neuves.

B	**Ouvrir le carton et retirer la pellicule de papier blanc. Retirer le couvercle de la mini pompe automatique de la barquette transparente.**



Laisser la mini pompe automatique et la cartouche dans la barquette transparente jusqu'à ce que vous soyez prêt à réaliser l'injection.

- **Ne pas** toucher le bouton de démarrage avant d'avoir placé la mini pompe automatique sur votre peau et d'être prêt à réaliser l'injection.
- **Ne pas** utiliser si la pellicule de papier blanc est manquante ou endommagée.

C	**Rassembler tout le matériel nécessaire pour pratiquer l'injection et ensuite lavez vous soigneusement les mains au savon et à l'eau.**

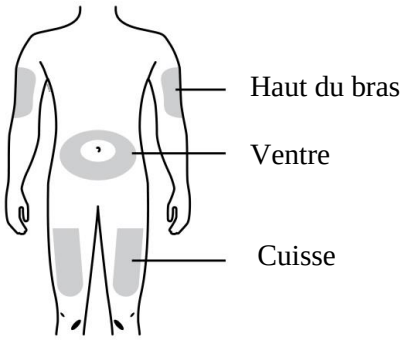
Sur une surface propre et bien éclairée, placez :

- La barquette transparente contenant la mini pompe automatique et la cartouche
- Des lingettes alcoolisées
- Du coton ou de la gaze
- Un pansement
- Un conteneur à déchets tranchants

D	**Choisir l'emplacement de votre mini pompe. Utiliser la partie externe du haut du bras uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne.**

Vous pouvez utiliser :

- Votre cuisse
- Le ventre, au-delà de **5** centimètres autour du nombril
- La partie externe du haut du bras (uniquement si l'injection est réalisée par une tierce personne)



Nettoyez le site d'injection avec une lingette alcoolisée. Laissez sécher votre peau.

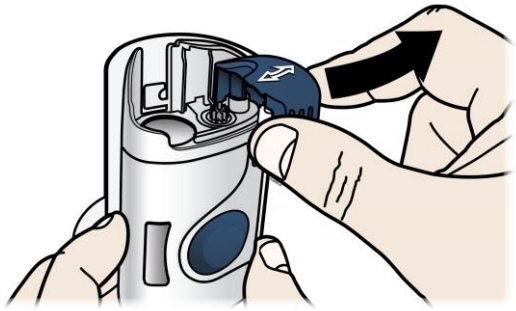
- **Ne pas** toucher cette zone avant d'effectuer l'injection.
- **Ne pas** injecter le médicament dans des zones où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Évitez d'injecter dans les zones comportant des rides, des plis cutanés, des cicatrices, des vergetures, des grains de beauté ou une pilosité excessive.

Si vous voulez utiliser le même site d'injection, assurez-vous qu'il ne s'agit pas exactement du même endroit que celui utilisé pour l'injection précédente.

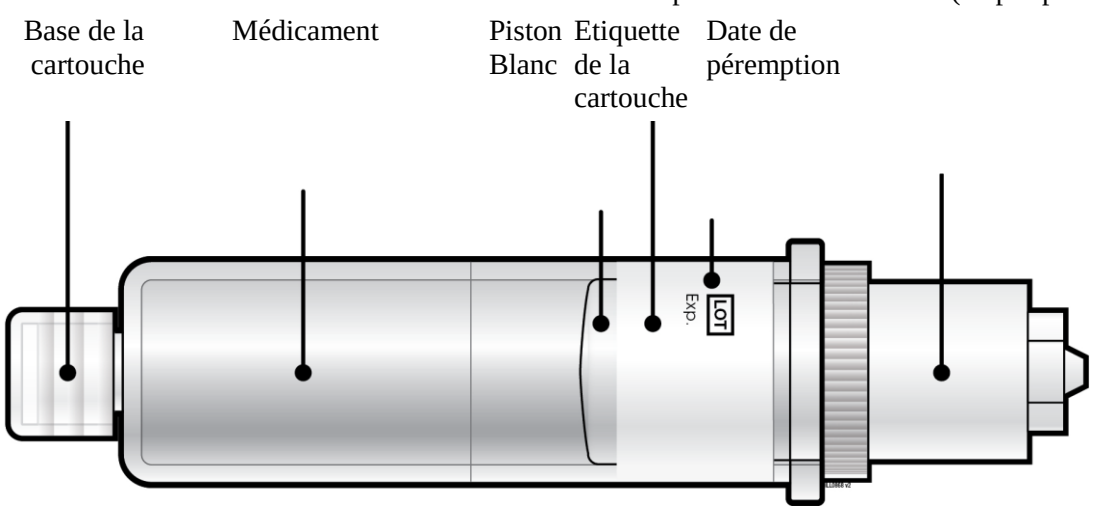
Important : Pour attacher fermement la mini pompe, il est important d'utiliser une surface de peau plane et ferme.

Etape 2 : Préparation	
E	**Ouvrir la mini pompe automatique en pivotant le clapet de la cartouche vers la droite. Ensuite, laisser le clapet ouvert.**

Ne pas appuyer sur le bouton de démarrage jusqu'à ce que vous soyez prêt(e) à réaliser l'injection.



F	**Inspecter la cartouche.**

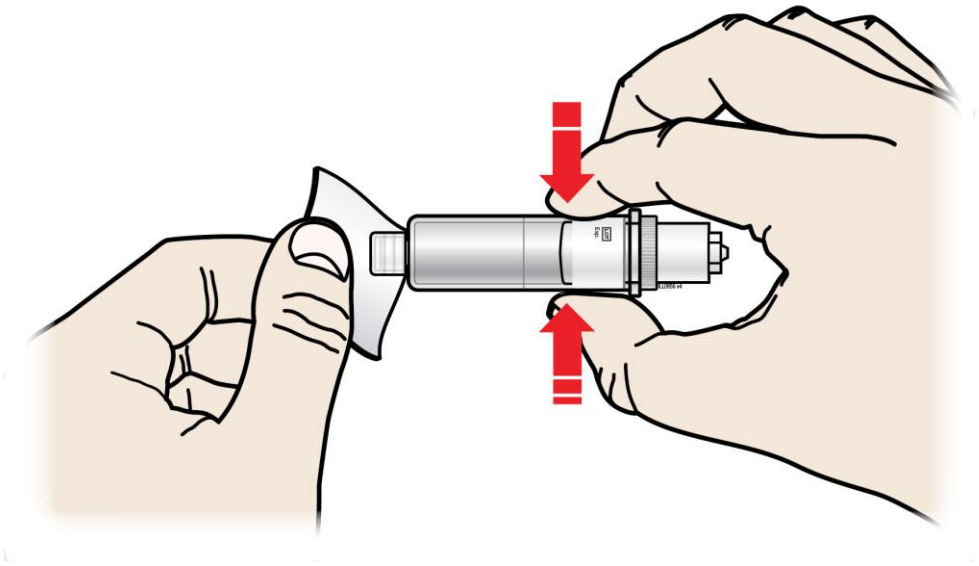


Assurez-vous que le médicament dans la cartouche soit clair et incolore à légèrement jaune.

- **Ne pas** utiliser si le médicament est trouble ou présente une coloration anormale ou s'il contient des paillettes ou des particules.
- **Ne pas** utiliser si une partie de la cartouche semble fissurée ou endommagée.
- **Ne pas** utiliser si des pièces de la cartouche sont manquantes ou mal fixées.
- **Ne pas** utiliser si la date de péremption sur la cartouche est dépassée.

Dans tous les cas mentionnés ci-dessus, utiliser une mini pompe automatique et une cartouche neuves.

G	Nettoyer la base de la cartouche



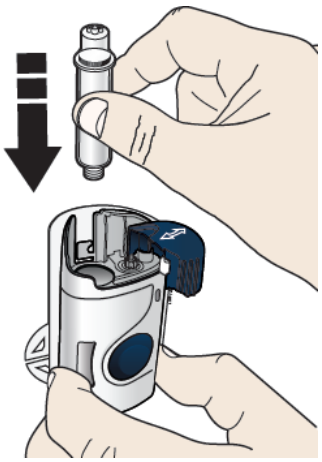
Saisir ici

Avec une main, saisir le corps de la cartouche et nettoyez la base de la cartouche avec une lingette alcoolisée.

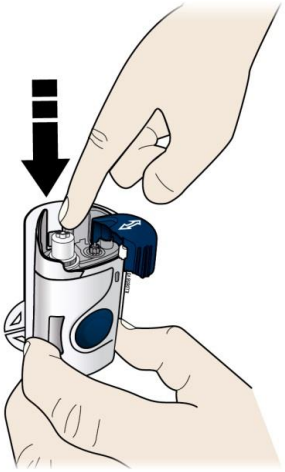
- **Ne pas** toucher la base de la cartouche après l'avoir nettoyée avec une lingette alcoolisée.
- **Ne pas** retirer ou pivoter le capuchon ou la base de la cartouche.

H	Charger la cartouche nettoyée dans la mini pompe automatique et appuyer fermement sur le capuchon jusqu'à ce qu'il soit fixé.

Charger la cartouche **droite**



Appuyer fermement **vers le bas**



Insérer la base de la cartouche en premier.

- **Ne pas** insérer la cartouche plus de 5 minutes avant l'injection. Ceci pourrait assécher le produit.

- **Ne pas toucher** le bouton de démarrage avant d'avoir placé la mini pompe chargée sur votre peau.

I	Pivoter le clapet vers la gauche. Presser ensuite fermement jusqu'à ce qu'il s'enclenche.

Presser fermement

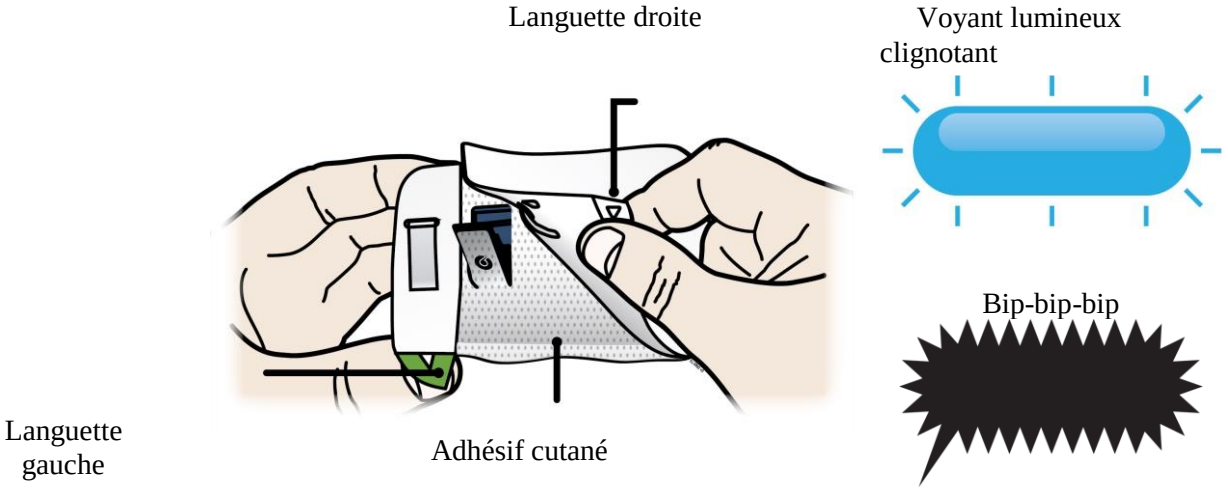
Claquement

S'assurer que la cartouche est fixée dans la mini pompe automatique avant de fermer le clapet.

- **Ne pas** fermer le clapet si la cartouche est manquante ou n'est pas complétement insérée.
- **Ne pas** toucher le bouton de démarrage jusqu'à ce que vous ayez placé la mini pompe automatique sur votre peau.

Important : Après que vous ayez chargé la mini pompe automatique, procéder à la prochaine étape sans délai.

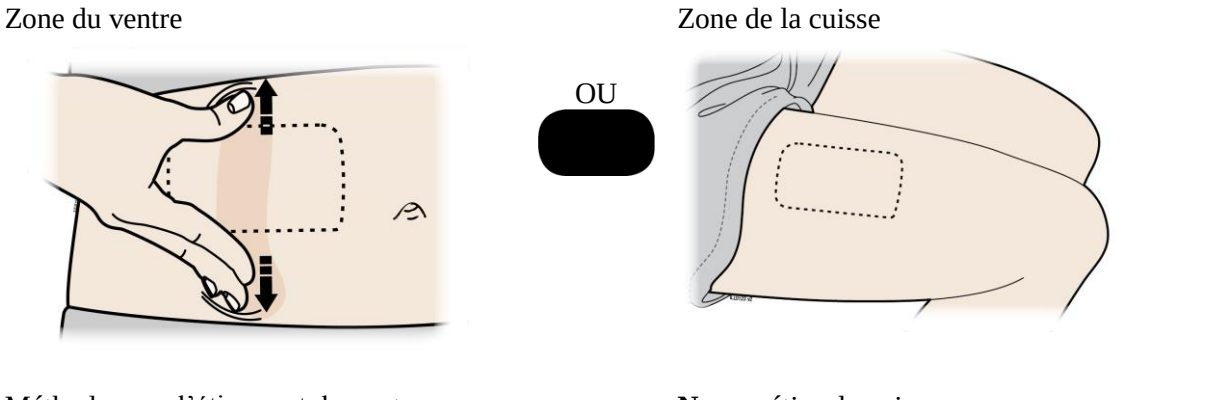
Etape 3 : Injecter	
J	**Retirez** les deux languettes vertes pour dévoiler l'adhésif. La mini pompe automatique est activée lorsque le voyant lumineux bleu clignote.



Vous devez retirer les deux languettes vertes pour activer la mini pompe automatique chargée. Vous allez entendre un signal sonore et voir un voyant bleu clignotant.

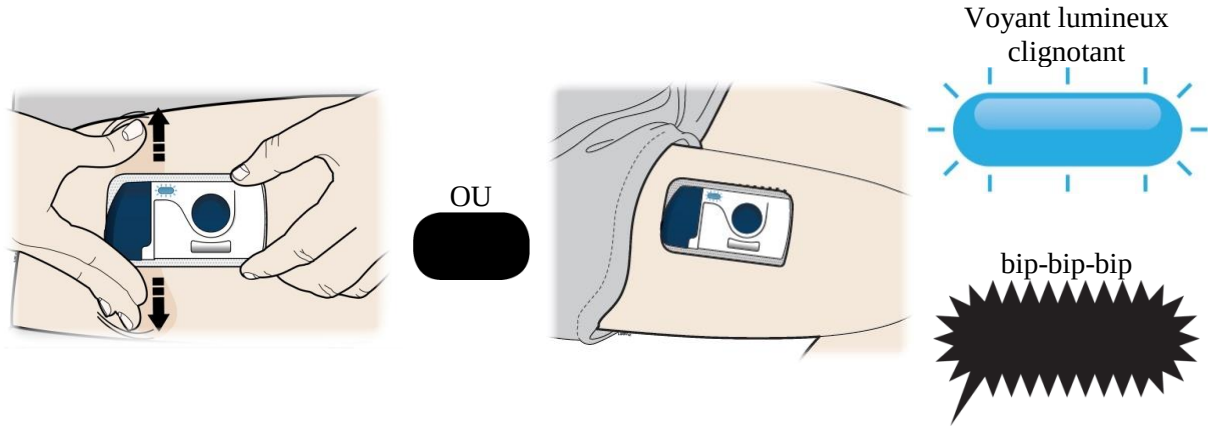
- **Ne pas** toucher l'adhésif cutané.
- **Ne pas** toucher le bouton de démarrage avant d'avoir placé la mini pompe chargée sur votre peau.
- **Ne pas** toucher ou contaminer le capuchon de l'aiguille.
- **Ne pas** placer la mini pompe automatique chargée sur votre peau si le voyant lumineux clignote en rouge pendant plus de 5 secondes.
- **Ne pas** retirer la protection de l'adhésif cutané de la mini pompe automatique.
- **Ne pas** replier l'adhésif sur lui-même.

K	**Pour attacher fixement la mini pompe automatique, préparer et nettoyer le site d'injection le moins pileux, ou épiler la zone. Utiliser une zone de peau ferme et plane.**



Important : Ajuster votre posture afin d'éviter les plis et les bourrelets.

L	Lorsque le voyant lumineux bleu clignote, la mini pompe automatique est prête. **Conserver l'étirement** (méthode pour la zone du ventre uniquement). Positionner la mini pompe automatique chargée de façon à ce que le voyant bleu soit visible, et la placer sur votre peau. Vous devez entendre un signal sonore.

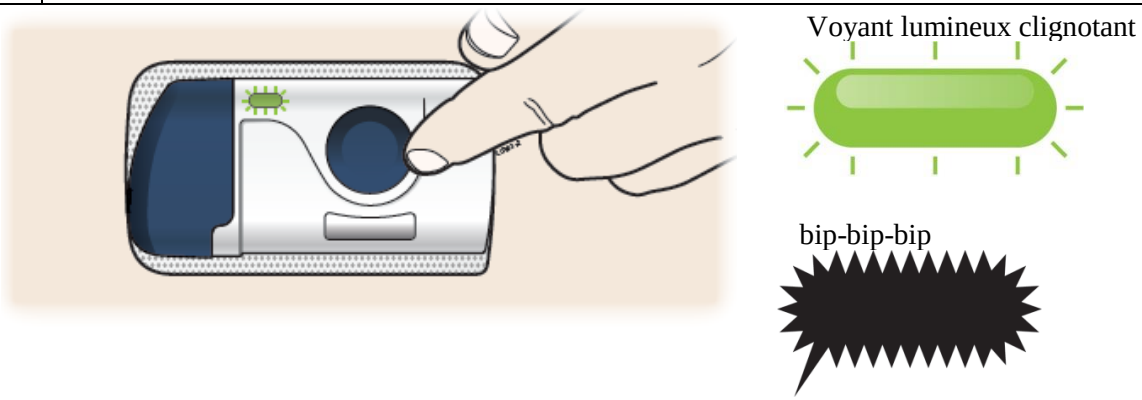


La mini pompe chargée sera positionnée à plat sur votre corps. Assurez-vous que l'intégralité de l'adhésif est attachée à votre peau. Passez votre doigt sur les bords de l'adhésif pour le sécuriser.

Assurez-vous que des vêtements n'interfèrent pas avec la mini pompe automatique, et que vous pouvez voir le voyant lumineux bleu à tout moment.

- **Ne pas** essayer de repositionner la mini pompe automatique chargée après qu'elle ait été placée sur la peau.

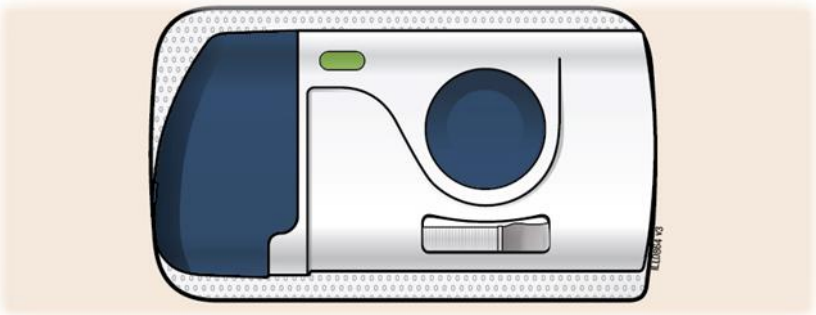
M	**Presser** fermement **puis relâcher** le bouton de démarrage. Un voyant lumineux vert clignotant et un déclic vous indique que l'injection a débuté.



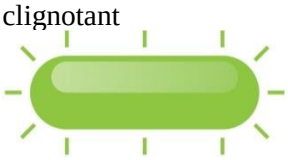
- Vous pouvez entendre un son émis par la pompe.
- Vous pouvez ressentir un pincement lié à l'aiguille.
- Assurez-vous que vous voyez le voyant lumineux vert clignotant.
- Vous pouvez entendre un signal sonore indiquant que votre injection a débuté.

Important : Si le médicament fuit de la mini pompe automatique contactez votre médecin ou votre pharmacien.

N	L’injection dure environ 9 minutes. Le voyant lumineux vert devient fixe, et le dispositif émet un signal sonore lorsque l’injection est terminée.



Voyant lumineux clignotant



9 min

Voyant lumineux fixe

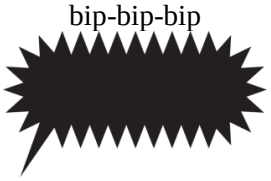
Il est normal d’entendre le bruit de la pompe démarrer et arrêter pendant l’injection.

- Une activité physique modérée peut être effectuée lors de l’injection telle que de la marche, des extensions et des flexions.

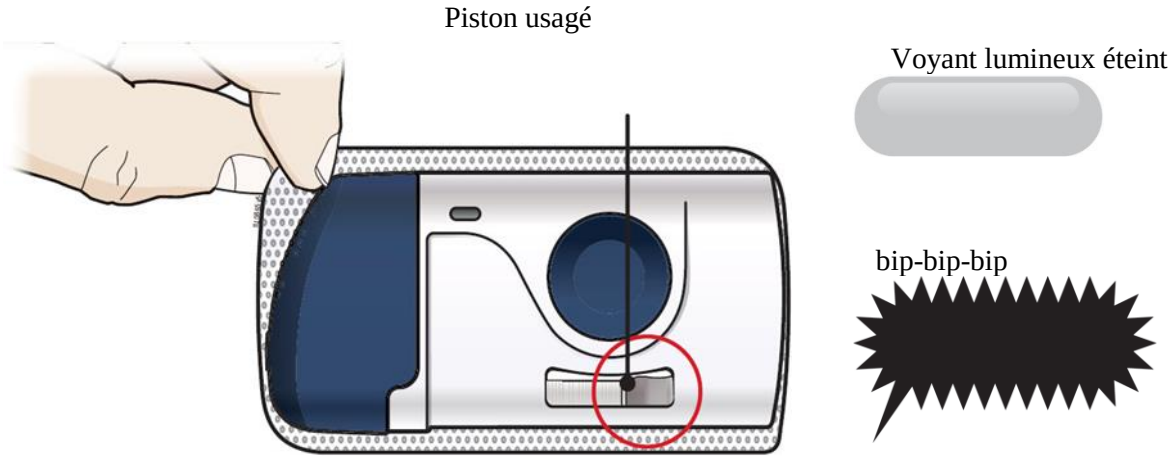
L’injection est terminée lorsque :

- Le voyant vert lumineux devient fixe.
- Vous entendez plusieurs signaux sonores.

bip-bip-bip



Etape 4 : Fin	
O	**Lorsque l'injection est terminée, saisir l'adhésif cutané pour retirer soigneusement la mini pompe automatique de votre peau. Après le retrait, vérifier la fenêtre de la cartouche. Le voyant lumineux vert doit désormais être éteint.**



Vérifier que le piston usagé remplit complétement la fenêtre, et que le voyant lumineux vert est éteint, vous indiquant que tout le médicament a été injecté. Si le piston ne remplit pas la fenêtre contactez votre médecin.

- La mini pompe automatique usagée émettra un signal sonore lorsqu'elle sera retirée de votre peau.
- Il est normal d'apercevoir quelques gouttes de liquide sur votre peau après avoir retiré la mini pompe automatique.

P	Eliminer la mini pompe automatique dans un conteneur à déchets tranchants.

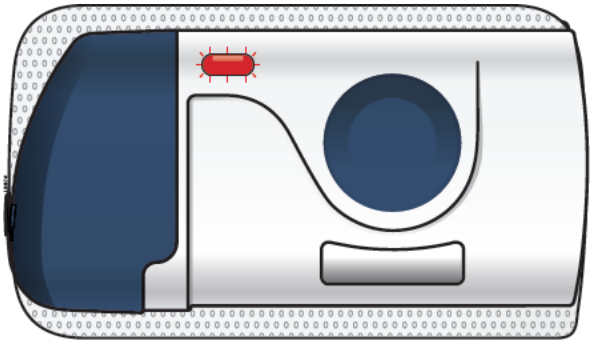
- La mini pompe automatique contient des batteries, des composants électroniques et une aiguille.
- Disposer la mini pompe automatique usagée dans un conteneur à déchets tranchants immédiatement après l'utilisation. **Ne pas** jeter la mini pompe automatique avec vos ordures ménagères.
- Discuter avec votre professionnel de santé de l'élimination adéquate. Il peut exister des recommandations locales d'élimination.
- **Ne pas** enlever la cartouche usagée de la mini pompe automatique.
- **Ne pas** réutiliser la mini pompe automatique.
- **Ne pas** recycler ou jeter avec les ordures ménagères la mini pompe automatique ou le conteneur à déchets tranchants.

Important : Toujours conserver le conteneur à déchets tranchants hors de la vue et de la portée de la vue des enfants.

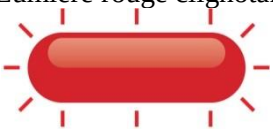
Q	Examiner le site d'injection.

S'il y a du sang, appliquer du coton ou une compresse en gaze sur le site d'injection. **Ne pas** frotter le site d'injection. Appliquer un pansement si besoin.

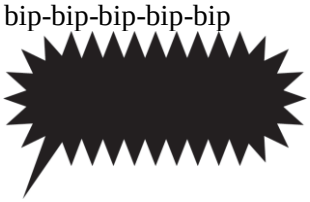
Résolution des problèmes
Que faire si le voyant lumineux de la mini pompe automatique chargée est rouge et clignote en continu et si un signal sonore est émis.



Lumière rouge clignotante



bip-bip-bip-bip-bip



Arrêter d'utiliser la mini pompe automatique chargée. Si la mini pompe est fixée à votre corps, retirez la soigneusement.

Conditions environnementales supplémentaires

La plage acceptable d'humidité relative est de 15 % à 85 %.
La plage acceptable d'altitude est de -300 mètres à 3 500 mètres.
Pendant l'injection, tenir la mini pompe automatique à 10 cm minimum d'autres accessoires électroniques comme un téléphone portable par exemple.
Avertissement : Ne pas modifier le dispositif.
La plage de température de fonctionnement de la mini pompe automatique est de 15°C à 40°C.
www.devicepatents.com

TABLEAU DES SYMBOLES

Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé	Conserver au sec	Se reporter au mode d'emploi	Partie appliquée type BF	Usage unique	Stérilisé à l'oxyde d'éthylène

CE 0344

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

EC REP Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, Pays-Bas