República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8303-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 5 de Noviembre de 2021

Referencia: 1-47-2002-388-21-6

Visto el expediente N° 1-47-2002-388-21-6 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma Amgen Biotecnología de Argentina SRL, solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal del producto denominado REPATHA®/ EVOLOCUMAB, aprobada por Certificado N° 59.010.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y el Decreto Nº 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nos. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorizase a AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e

información para el paciente para la especialidad medicinal denominada REPATHA®/ EVOLOCUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 59.010, adjuntados como documentos IF-2021-98201400-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-98201989-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.-. Practiquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.010, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifiquese electrónicamente al interesado la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines correspondientes. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-388-21-6

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.11.05 11:44:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.05 11:45:04 -03:00

Repatha®
Evolocumab 140 mg/ml
Solución para Inyección Subcutánea

Elaborado en Estados Unidos Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada o autoinyector prellenado contiene:
Evolocumab 140 mg; Excipientes: Prolina 25 mg, Ácido acético glacial 1,2 mg, Polisorbato 80 0,10 mg, Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5.0, Agua para inyección c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes modificadores de los lípidos. Código ATC: C10AX13

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

INDICACIONES

Hipercolesterolemia Y Dislipidemia Mixta

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

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

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

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

Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica Establecida

Repatha® está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de LDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Para consultar los resultados de los estudios con respecto a los efectos sobre el LDL, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección Propiedades Farmacodinámicas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

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

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

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

Las pautas terapéuticas subcutáneas de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes fueron equivalentes en la reducción promedio de LDL (media de las semanas 10 y 12) resultando en una reducción de entre el -57 y el -72% respecto al valor basal en comparación con el placebo. El tratamiento con Repatha® provocó una reducción similar de LDL tanto utilizado solo como en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Eficacia clínica en la hipercolesterolemia primaria y la dislipidemia mixta
El tratamiento con Repatha® logró una reducción de LDL de entre aproximadamente el 55 y el 75% en la semana 1 y se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. La respuesta máxima por lo general se obtuvo en el plazo de 1 o 2 semanas tras iniciar el tratamiento con 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes. Repatha® fue eficaz respecto al placebo y ezetimibe en todos los subgrupos, sin diferencias notables entre ellos; los subgrupos estaban determinados por la edad, raza, sexo, región, índice de masa corporal, riesgo según el Programa Nacional de Educación en Colesterol, hábito tabáquico actual, factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CC) basales, antecedentes familiares de CC prematura, tolerancia a la glucosa (es decir, diabetes mellitus de tipo 2, síndrome metabólico o ninguno), hipertensión, dosis e intensidad de estatinas, PCSK9 libre basal, LDL basal y TG basales.

En el 80-85% de todos los pacientes con hiperlipidemia primaria tratados con cualquier dosis, Repatha® demostró una reducción del LDL ≥ 50% en la media de las semanas 10 y 12. Hasta un 99% de los pacientes tratados con cualquier dosis de Repatha® alcanzaron un nivel de LDL < 2,6 mmol/L y hasta un 95% alcanzaron un nivel de LDL < 1,8 mmol/L en la media de las semanas 10 y 12.

Combinación con una estatina y con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes
LAPLACE-2 es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y de 12 semanas de duración en el que participaron 1.896 pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta que fueron aleatorizados para recibir Repatha® en combinación con estatinas (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Repatha® se comparó con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina, y con placebo y ezetimibe n el grupo de atorvastatina.

Repatha® redujo significativamente el LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con el placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina y en comparación con placebo y ezetimibe en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha® redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo en los grupos de rosuvastatina y simvastatina ($p < 0,05$); asimismo, redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1 y la Lp(a) en comparación con placebo y ezetimibe en el grupo de atorvastatina ($p < 0,001$) (ver tablas 1 y 2).

RUTHERFORD-2 fue un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración en el que participaron 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con terapias hipolipemiantes. Repatha® redujo significativamente el LDL desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con placebo (p < 0,001). Repatha® redujo significativamente el CT, la ApoB, el no-HDL, el CT/C HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 en comparación con el placebo (p < 0,05) (ver tabla 1).

Tabla 1. Efectos del tratamiento con Repatha® en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la media de las semanas 10 y 12 (%, IC 95%)

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

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, HFHe = Hipercolesterolemia familiar heterocigótica, [a] valor de p < 0,05 en comparación con placebo. [b] valor de p < 0,001 en comparación con placebo.

Pacientes intolerantes a las estatinas

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

Tratamiento en ausencia de estatinas

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

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

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

Leyenda: Q2W = una vez cada 2 semanas, QM = una vez al mes, HDM = Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, [a] valor de $p < 0,05$ en comparación con ezetimiba, [b] valor de $p < 0,001$ en comparación con ezetimibe, [c] valor nominal de $p < 0,001$ en comparación con ezetimiba.

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

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

Repatha® redujo significativamente el CT, la ApoB, el colesterol no-HDL, el CT/HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 en la semana 52 en comparación con placebo ($p < 0,001$) (ver tabla 3).

Tabla 3. Efectos del tratamiento con Repatha® en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 52 (%, IC 95%)

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

Leyenda: QM = una vez al mes, [a] valor nominal de p < 0,001 en comparación con placebo, [b] valor de p < 0,001 en comparación con placebo.

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

En OSLER se incluyeron un total de 1.324 pacientes. Repatha®, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 52 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento continuaron durante 272 semanas, como lo demuestra la reducción del LDL desde la semana 12 del estudio original hasta la semana 260 del estudio de extensión abierto. En OSLER-2 se incluyeron un total de 3.681 pacientes. Repatha® redujo significativamente el LDL respecto al valor basal en la semana 12 y en la semana 48 en comparación con el grupo control (p nominal < 0,001). Los efectos del tratamiento fueron continuados, como lo demuestra la reducción del LDL desde la semana 12 hasta la 104 del estudio de extensión abierto. Repatha® redujo significativamente el CT, la ApoB, el colesterol no-HDL, el CT/HDL, la ApoB/ApoA1, el VLDL, los TG y la Lp(a), y aumentó el HDL y la ApoA1 desde el nivel basal hasta la semana 52 en OSLER y hasta la semana 48 en OSLER-2 en comparación con el grupo de control (p nominal < 0,001). El LDL y otros parámetros lipídicos volvieron al nivel basal en el plazo de 12 semanas tras la interrupción del tratamiento con Repatha® al comienzo de los estudios OSLER u OSLER-2, sin evidencia de efecto rebote.

TAUSSIG es un estudio de extensión, de 5 años de duración, abierto y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de Repatha®, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes, en pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) grave, incluida la hipercolesterolemia familiar homocigota. En total, en el estudio TAUSSIG se incluyeron 194 pacientes con hipercolesterolemia familiar severa (no-HFho) y 106 con hipercolesterolemia familiar homocigota. Todos los pacientes del estudio se trataron inicialmente con Repatha® en dosis de 420 mg una vez al mes, excepto los que recibían aféresis de lípidos en el momento de la inclusión, que empezaron con 420 mg de Repatha® cada 2 semanas. La frecuencia de la dosis en los pacientes que no recibían aféresis podía ajustarse hasta 420 mg cada 2 semanas en función de la respuesta del LDL y los niveles de PCSK9. El uso a largo plazo de Repatha® demostró un efecto de tratamiento sostenido, como lo demuestra la reducción del LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar severa (no HFho) (ver tabla 4).

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

Tabla 4. Efecto de Repatha® en el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar grave (no-HFho) - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de Pacientes	Semana 12 de la	Semana 24 de la	Semana 36 de la	Semana 48 de la	Semana 96 de la	Semana 144 de la	Semana 192 de la	Semana 216 de la

(N)	EA (n = 191)	EA (n = 191)	EA (n = 187)	EA (n = 187)	EA (n = 180)	EA (n = 180)	EA (n = 147)	EA (n = 96)
HF severa (no HFho) (N = 194)	-54,9 (-57,4; -52,4)	-54,1 (-57,0; -51,3)	-54,7 (-57,4; -52,0)	-56,9 (-59,7; -54,1)	-53,3 (-56,9; -49,7)	-53,5 (-56,7; -50,2)	-48,3 (-52,9; -43,7)	-47,2 (-52,8; -41,5)

Leyenda: EA = extensión abierta, N (n) = número de pacientes evaluables (N) y pacientes con valores de LDL observados en una visita programada concreta (n) del conjunto de análisis final de la hipercolesterolemia familiar severa (no-HFho).

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

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota
TESLA es un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 12 semanas de duración en el que participaron 49 pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota con edades comprendidas entre los 12 y los 65 años. Repatha®, en dosis de 420 mg una vez al mes, como complemento de otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., estatinas o secuestradores de ácidos biliares), redujo significativamente el LDL y la ApoB en la semana 12 en comparación con placebo (p < 0,001) (ver tabla 5). Los cambios observados en los demás parámetros lipídicos (CT, no-HDL, CT/HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto de la administración de Repatha® en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Tabla 5. Efectos del tratamiento con Repatha® en comparación con placebo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 12 (%, IC 95%)

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

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

Eficacia a largo plazo en la hipercolesterolemia familiar homocigota
En el estudio TAUSSIG, el uso a largo plazo de Repatha® demostró un efecto de tratamiento sostenido, como lo demuestra la reducción del LDL, aproximadamente entre el 20% - 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota no sometidos a aféresis y de aproximadamente el 10- 30% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota sometidos a aféresis (ver tabla 6). Los cambios en los demás parámetros lipídicos (CT, ApoB, no-HDL, CT/HDL y ApoB/ApoA1) también demostraron el efecto continuado de la administración a largo plazo de Repatha® en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Las reducciones del LDL y los cambios en los demás parámetros lipídicos en 14 pacientes adolescentes (≥ 12 a < 18 años) con hipercolesterolemia familiar homocigota son comparables a los de la población global de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Tabla 6. Efecto de Repatha® en el LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota - cambio porcentual medio desde el nivel basal hasta la semana 216 de la EA (e IC 95% asociado)

Población de Pacientes (N)	Semana 12 de la EA	Semana 24 de la EA	Semana 36 de la EA	Semana 48 de la EA	Semana 96 de la EA	Semana 144 de la EA	Semana 192 de la EA	Semana 216 de la EA
HFho (N = 106)	-21,2 (-26,0; -16,3) (n = 104)	-21,4 (-27,8; -15,0) (n = 99)	-27,0 (-32,1; -21,9) (n = 94)	-24,8 (-31,4; -18,3) (n = 93)	-25,0 (-31,2; -18,8) (n = 82)	-27,7 (-34,9; -20,5) (n = 79)	-27,4 (-36,9; -17,8) (n = 74)	-24,0 (-34,0; -14,0) (n = 68)
Sin aféresis (N = 72)	-22,7 (-28,1; -17,2) (n = 70)	-25,8 (-33,1; -18,5) (n = 69)	-30,5 (-36,4; -24,7) (n = 65)	-27,6 (-35,8; -19,4) (n = 64)	-23,5 (-31,0; -16,0) (n = 62)	-27,1 (-35,9; -18,3) (n = 60)	-30,1 (-37,9; -22,2) (n = 55)	-23,4 (-32,5; -14,2) (n = 50)
Con aféresis (N = 34)	-18,1 (-28,1; -8,1) (n = 34)	-11,2 (-24,0; 1,7) (n = 30)	-19,1 (-28,9; -9,3) (n = 29)	-18,7 (-29,5; -7,9) (n = 29)	-29,7 (-40,6; -18,8) (n = 20)	-29,6 (-42,1; -17,1) (n = 19)	-19,6 (-51,2; 12,1) (n = 19)	-25,9 (-56,4; 4,6) (n = 18)

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

Efecto sobre la carga de enfermedad aterosclerótica

Los efectos de Repatha® 420 mg una vez al mes sobre la carga de enfermedad aterosclerótica, medido con ecografía intravascular (IVUS), se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 78 semanas de duración en 968 pacientes con enfermedad arterial coronaria y con tratamiento estable de base con dosis óptimas de estatinas. Repatha® redujo el volumen porcentual de ateroma (VPA; 1,01% [IC 95% 0,64; 1,38], p < 0,0001) y el volumen total de ateroma (VTA; 4,89 mm^3 [IC 95% 2,53; 7,25], p < 0,0001) comparado con el placebo. Cuando se midió el volumen porcentual de ateroma, se observó regresión de la aterosclerosis en el 64,3% (IC 95% 59,6; 68,7) y en el 47,3% (IC 95% 42,6; 52,0) de los pacientes que recibieron Repatha® o placebo respectivamente. Cuando se midió el volumen total de ateroma, se observó regresión aterosclerótica en el 61,5% (IC 95% 56,7; 66,0) y el 48,9% (IC 95% 44,2; 53,7) de los pacientes que recibieron Repatha® o placebo respectivamente. El estudio no investigó la correlación entre la regresión de la enfermedad aterosclerótica y los eventos cardiovasculares.

Reducción del riesgo cardiovascular en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

El estudio de resultados cardiovasculares con Repatha® (FOURIER) es un estudio aleatorizado, dirigido por eventos, doble ciego de 27.564 pacientes, de edades comprendidas entre 40 y 86 años (edad media 62,5 años), con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida; el 81% había sufrido un infarto de miocardio previo, el 19% había sufrido un accidente cerebrovascular previo y el 13% padecía enfermedad arterial periférica. Más del 99% de los pacientes recibieron tratamiento con estatinas de moderada a alta intensidad y al menos un tratamiento cardiovascular adicional como agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) o bloqueantes del receptor de angiotensina; la mediana (Q1, Q3) del nivel basal de LDL fue 2,4 mmol/L (2,1; 2,8). El riesgo cardiovascular absoluto estaba balanceado entre los grupos de tratamiento, además del índice de eventos todos los pacientes tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor o dos menores; el 80% tenía hipertensión, el 36% tenía diabetes mellitus, y el 28% eran fumadores diarios. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 al recibir Repatha® (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo; los pacientes se siguieron durante una media de 26 meses.

Se observó una reducción sustancial del LDL a lo largo del estudio, alcanzando una mediana de rangos de LDL de 0,8 a 0,9 mmol/L en cada evaluación; el 25% de los pacientes alcanzaron concentraciones de LDL por debajo de 0,5 mmol/L. A pesar de los niveles muy bajos de LDL alcanzados, no se observaron nuevos problemas de seguridad (ver sección Reacciones Adversas); las frecuencias de diabetes de nueva aparición y de eventos cognitivos fueron comparables en pacientes que alcanzaron niveles de LDL < 0,65 mmol/L y aquellos con niveles más altos de LDL.

Repatha® redujo de forma significativa el riesgo de eventos cardiovasculares definido como la variable compuesta de tiempo hasta la primera muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria u hospitalización por angina inestable (ver tabla 7); las

curvas de Kaplan-Meier para las variables principal y secundaria clave compuestas se separaron aproximadamente a los 5 meses (ver figura 1 para la curva de Kaplan-Meier de MACE a tres años). El riesgo relativo de la variable compuesta de MACE (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) se redujo de forma significativa en un 20%. El efecto del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos (incluyendo edad, tipo de enfermedad, LDL basal, intensidad de la estatina basal, uso de ezetimiba y diabetes) y fue causado por una reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria; no se observó una diferencia significativa en mortalidad cardiovascular o por cualquier causa, sin embargo el estudio no estaba diseñado para detectar esa diferencia.

Tabla 7. Efecto de Repatha® en los eventos cardiovasculares mayores

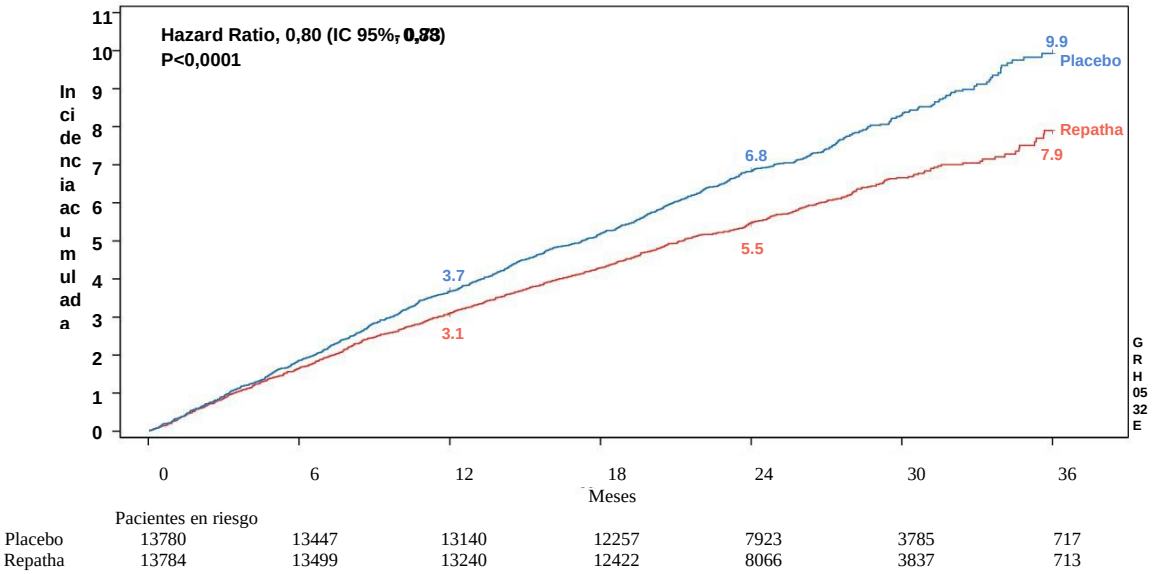
	Placebo (N = 13.780) n (%)	**Repatha® (N = 13.784) n (%)**	**Grado de riesgo[a] (IC 95%)**	**Valor de p[b]**
MACE+ (compuesta de MACE, revascularización coronaria, u hospitalización por angina inestable)	1.563 (11,34)	1.344 (9,75)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001
MACE (compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular)	1.013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73; 0,88)	< 0,0001
Muerte cardiovascular	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88; 1,25)	0,62
Mortalidad por cualquier causa	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91; 1,19)	0,54
Infarto de miocardio (mortal/no mortal)	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65; 0,82)	< 0,0001[c]
Accidente cerebrovascular (mortal/no mortal)[d]	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66; 0,95)	0,0101[c]
Revascularización coronaria	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71; 0,86)	< 0,0001[c]
Hospitalización por angina inestable[e]	239 (1,7)	236 (1,7)	0,99 (0,82; 1,18)	0,89

[a] Basado en un modelo de Cox estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía Sistema de Respuesta de Voz Interactiva (IVRS).

[b] Test de rango logarítmico bilateral estratificado según los factores de estratificación en la aleatorización recogidos vía IVRS. [c] Significación nominal.

[d] El efecto del tratamiento sobre el accidente cerebrovascular fue debido a una reducción del riesgo del accidente cerebrovascular isquémico; no hubo efecto sobre el accidente cerebrovascular hemorrágico o el accidente cerebrovascular indeterminado. [e] La evaluación del tiempo hasta hospitalización por angina inestable se realizó ad-hoc.

Figura 1. Tiempo hasta un evento MACE (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular); Kaplan-Meier a 3 años



Efectos en el LDL durante la fase aguda del Síndrome Coronario Agudo (SCA)

EVOPACS fue un estudio en un solo país, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 8 semanas de duración, en el que participaron 308 pacientes con SCA en los que se inició tratamiento con evolocumab en el hospital, entre las 24 y las 72 horas desde el inicio del SCA.

Si los pacientes no estaban recibiendo tratamiento con estatinas o estaban recibiendo un tratamiento con estatinas diferente a atorvastatina 40 mg antes de la selección, este se interrumpió y se inició un tratamiento con atorvastatina 40 mg una vez al día. La aleatorización se estratificó por centro de estudio y según la presencia de tratamiento estable con estatinas en las ≥ 4 semanas anteriores al reclutamiento. La mayoría de los pacientes (241 [78%]) no estaban recibiendo un tratamiento estable con estatinas en las ≥ 4 semanas anteriores a la selección y la mayoría (235 [76%]) no estaban recibiendo estatinas en el nivel basal. En la semana 4, 281 (97%) pacientes estaban recibiendo un tratamiento con estatinas de alta intensidad. Evolocumab, en dosis de 420 mg una vez al mes, redujo significativamente el LDL respecto al valor basal a la semana 8 en comparación con placebo (p < 0,001). La reducción media (DE) en el LDL calculado desde el nivel basal hasta la semana 8 fue del 77,1% (15,8%) en el grupo de evolocumab y 35,4% (26,6%) en el grupo de placebo con una diferencia media de mínimos cuadrados (IC 95%) del 40,7% (36,2%, 45,2%). Los valores basales de LDL fueron de 3,61 mmol/L (139,5 mg/dl) en el grupo de evolocumab y de 3,42 mmol/L (132,2 mg/dl) en el grupo de placebo. Las reducciones de LDL en este estudio fueron consistentes con estudios previos en los que se adicionó evolocumab a un tratamiento hipolipemiante estable, como demostraron los niveles de LDL durante el tratamiento en la semana 8 de este estudio (reflejando el efecto estable del tratamiento con estatinas de alta intensidad en ambos grupos de tratamiento), de 0,79 mmol/L (30,5 mg/dl) y 2,06 mmol/L (79,7 mg/dl) en los grupos de evolocumab más atorvastatina y de placebo más atorvastatina, respectivamente

Los efectos de evolocumab en esta población de pacientes fueron consistentes con los observados en estudios previos en el programa de desarrollo clínico de evolocumab, y no se detectaron nuevos problemas de seguridad.

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

Ver sección Posología y Forma de Administración por información sobre el uso en la población pediátrica.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y distribución
Tras la administración de una dosis subcutánea única de 140 mg o 420 mg de Repatha® a adultos sanos, las medianas de las concentraciones séricas máximas se obtuvieron pasados de 3 a 4 días. La administración de una única dosis subcutánea de 140 mg provocó una $C_{máx}$ media (DE) de 13,0 (10,4) µg/mL y una $AUC_{último}$ media (DE) de 96,5 (78,7) día•µg/mL. La administración de una dosis subcutánea única de 420 mg provocó una $C_{máx}$ media (DE) de 46,0 (17,2) µg/mL y una $AUC_{último}$ media (DE) de 842 (333) día•µg/mL. Tres dosis subcutáneas de 140 mg eran bioequivalentes a una dosis subcutánea única de 420 mg. A partir de modelos farmacocinéticos, se determinó que la biodisponibilidad absoluta tras la administración SC era del 72%.

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

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

Eliminación
Se estima que evolocumab tiene una vida media efectiva de entre 11 y 17 días.

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

Linealidad/No linealidad
Se estimó que, tras la administración de una dosis intravenosa única de 420 mg, el clearance sistémico medio (DE) era de 12 (2) mL/h. En los estudios clínicos con administración subcutánea repetida durante 12 semanas, se observaron aumentos en la exposición proporcionales a la dosis con pautas terapéuticas de 140 mg y superiores. Se observó una acumulación de aproximadamente el doble o el triple en las concentraciones séricas mínimas ($C_{mín}$ (DE) 7,21 (6,6)) tras la administración de dosis de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes ($C_{mín}$ (DE) 11,2 (10,8)); las concentraciones séricas mínimas se acercaron a un estado estable tras 12 semanas de tratamiento.

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

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Los datos de los estudios clínicos con evolocumab no revelaron una diferencia en la farmacocinética de evolocumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes sin insuficiencia renal.

En un estudio clínico de 18 pacientes con función renal normal (tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] ≥ 90 ml/min/1,73 m2, n = 6), con insuficiencia renal severa (eGFR de 15 a 29 ml/min/1,73 m2, n = 6) o con enfermedad renal terminal (ERT) que recibían hemodiálisis (n = 6), la exposición a evolocumab libre, evaluada por medio de $C_{máx}$ tras la administración de una sola dosis subcutánea de 140 mg, disminuyó un 30% en los pacientes con insuficiencia renal severa y un 45% en los pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. La exposición, evaluada por medio de $AUC_{último}$, disminuyó aproximadamente un 24% en pacientes con insuficiencia renal severa y aproximadamente un 45% en pacientes con ERT que recibían hemodiálisis. Se desconoce el mecanismo exacto de las diferencias farmacocinéticas, sin embargo, variaciones en el peso corporal no pudieron explicar estas diferencias. Al interpretar los resultados, se deben considerar algunos factores, entre los que se incluyen el tamaño reducido de la muestra y la gran variabilidad interindividual. La farmacodinámica y la seguridad de evolocumab en pacientes con insuficiencia renal severa y ERT fueron similares a las de los pacientes con función renal normal, y no hubo diferencias clínicamente significativas en la reducción del LDL. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal severa o ERT que reciben hemodiálisis.

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

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

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

Datos de Seguridad Preclínicos

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

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

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

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Hipercolesterolemia Primaria y Dislipidemia Mixta en Adultos
La dosis recomendada de Repatha® es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota en adultos y adolescentes a partir de 12 años
La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica establecida en adultos
La dosis recomendada de Repatha® es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Poblaciones Especiales
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal; ver sección ~~Advertencias y Precauciones Especiales de Uso para los pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²~~Propiedades Farmacocinéticas.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

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

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

Método de Administración

Vía subcutánea.

Repatha® se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, esté amoratada, enrojecida o dura.

Repatha® no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Repatha® 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada
La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única jeringa prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres jeringas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha® 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado
La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando un único autoinyector prellenado.
La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres autoinyectores prellenados administrados de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha® está pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir un entrenamiento adecuado. La administración de Repatha® también puede realizarla una persona que haya sido entrenada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones y, las Instrucciones de Uso que se incluyen en el envase.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

~~***Insuficiencia Renal***~~
~~La experiencia del uso de Repatha® en pacientes con insuficiencia renal grave (definida como eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) es limitada (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).~~

Insuficiencia Hepática

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

Pacientes con insuficiencia hepática severa (clase C de Child-Pugh) no han sido estudiados (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). Repatha® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho Natural

Repatha® 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada
El capuchón de la aguja de la jeringa de vidrio precargada está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Repatha® 140 mg solución inyectable en autoinyector prellenado
El capuchón de la aguja del autoinyector prellenado está fabricado con caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; es decir, esencialmente "exento de sodio".

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

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

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

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

Fertilidad, Embarazo Y Lactancia

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

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

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

Lactancia
Se desconoce si evolocumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños alimentados mediante lactancia materna.

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

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

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Y Utilizar Máquinas

~~Se desconoce la~~ La influencia de Repatha® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del Perfil de Seguridad
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos pivotales, con las dosis recomendadas, fueron nasofaringitis (7,4%), infección del tracto respiratorio superior (4,6%), dolor de

espalda (4,4%), artralgia (3,9%), gripe (3,2%) y reacciones en el lugar de la inyección (2,2%). El perfil de seguridad de la población con hipercolesterolemia familiar homocigótica coincidía con el que presentaba la población con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta.

Tabla de Reacciones Adversas
Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos pivotales controlados y de notificación espontánea se muestran en la tabla 8, que aparece a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Tabla 8. Reacciones adversas con Repatha®

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Categoría de frecuencia**
Infecciones e infestaciones	Gripe	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuente
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Reacciones adversas**	**Categoría de frecuencia**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
	Artralgia	Frecuente
	Mialgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección[1]	Frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Poco frecuente

[1] Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas
Reacciones en el Lugar de la Inyección
Las reacciones en el lugar de la inyección más frecuentes fueron hematoma, eritema, hemorragia, dolor en el lugar de la inyección e hinchazón.

Población pediátrica
La experiencia con Repatha® en pacientes pediátricos es limitada. En los estudios clínicos se incluyeron

catorce pacientes con edades entre ≥ 12 y < 18 que sufrían hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se observó ninguna diferencia en la seguridad entre los pacientes adolescentes y los pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

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

Población de edad avanzada
De los 18.546 pacientes tratados con Repatha® en los estudios clínicos doble ciego, 7.656 (41,3%) tenían ≥ 65 años y 1.500 (8,1%) ≥ 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Inmunogenicidad
En los estudios clínicos, el 0,3% de los pacientes (48 de 17.992 pacientes) tratados con al menos una dosis de Repatha® dieron positivo en el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes cuyo suero dió positivo para anticuerpos de unión se analizaron para anticuerpos neutralizantes y ninguno de ellos dió positivo. La presencia de anticuerpos de unión antievolocumab no afectó al perfil farmacocinético, ni a la respuesta clínica o a la seguridad de evolocumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la página web de ANMAT:
https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos o al teléfono "ANMAT Responde" 0800 333 1234.

SOBREDOSIS

No se observaron efectos adversos en estudios en animales con exposiciones hasta 300 veces superiores a las de los pacientes tratados con dosis de Repatha® de 420 mg una vez al mes.
No existe tratamiento específico para la sobredosis de Repatha®. En caso de sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento sintomático y establecer las medidas de apoyo necesarias.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777 Hospital
Fernández: (01) 4801-7767.
Alternativamente, otros centros de toxicología.

INCOMPATIBILIDADES

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

- Conservar refrigerado entre 2°C a 8°C en la caja original.
- Si se extrae de la heladera, Repatha® deberá mantenerse a temperatura ambiente controlada (hasta 25°C) en la caja original y deberá utilizarse en un periodo de 30 días.
- Proteger Repatha® de la luz directa y no exponer a temperaturas superiores a los 25°C.
- No congelar.
- No agitar.
- Mantenga Repatha® y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La solución se debe examinar antes de su administración. No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño. ~~No inyecte la solución si contiene partículas, o si está turbia o presenta algún cambio de color.~~ Para evitar las molestias en el lugar de la inyección, deje que el medicamento alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de la inyección. Inyecte todo el contenido.

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

PRESENTACIÓN

Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente; incolora a amarillenta, prácticamente libre de partículas.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio y del autoinyector (AI) está compuesta de caucho natural seco (un derivado de látex).

Repatha® se comercializa en envases conteniendo:

- Jeringa prellenada con 1 mL de solución de evolocumab 140 mg/mL, de un solo uso, de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo una jeringa prellenada.
- Autoinyector prellenado con 1 mL de solución de evolocumab 140 mg/mL, de un solo uso con una jeringa de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo 1, 2 y 3 autoinyectores.

Puede que no todas las presentaciones estén siendo comercializadas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777 Estados Unidos

Importado y Distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires Director
Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N°: 59.010

Fecha de la última revisión: XXXX (Disposición ANMAT N° XXXX)

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-98201400-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Octubre de 2021

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.14 19:27:05 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.14 19:27:05 -03:00

Repatha®

Evolocumab 140 mg/ml

Solución Para Inyección Subcutánea

Jeringa Prellenada

Autoinyector Prellenado

Elaborado en Estados Unidos | Venta Bajo Receta Archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento dado que contiene información importante para usted.

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

CONTENIDO DE ESTE PROSPECTO

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

1. Qué es Repatha® y para qué se utiliza

Qué es Repatha® y cómo funciona

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

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

Para qué se utiliza Repatha®

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

- Adultos con un alto nivel de colesterol en sangre (hipercolesterolemia primaria [familiar heterocigota y no familiar] o dislipidemia mixta). Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.

- solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.

- A partir de 12 años de edad con un alto nivel de colesterol en sangre debido a un trastorno que se da en su familia (hipercolesterolemia familiar homocigota o HFho). Se administra:
  - junto con otros tratamientos para reducir el colesterol.
- Adultos con un alto nivel de colesterol en sangre y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (antecedentes de ataque al corazón, accidente cerebro vascular o problemas en los vasos sanguíneos). Se administra:
  - junto con una estatina u otro medicamento para reducir el colesterol, si los niveles de colesterol no se reducen lo suficiente con la dosis máxima de una estatina.
  - solo o junto con otros medicamentos para reducir el colesterol cuando las estatinas no funcionan bien o no se pueden utilizar.

Repatha® se utiliza en pacientes que no pueden controlar sus niveles de colesterol mediante una dieta para reducir el colesterol. Mientras utiliza este medicamento, debe seguir la dieta que le han prescrito para reducir el colesterol. Repatha® puede ayudar a prevenir ataques al corazón, accidente cerebro vascular y ciertas intervenciones cardíacas realizadas para restablecer el flujo de la sangre al corazón, debidos a la acumulación de depósitos de grasa en sus arterias (también conocida como enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Repatha®

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

Advertencias y Precauciones

Hable con su médico ~~o farmacéutico~~ antes de utilizar Repatha® si usted tiene:

una enfermedad del hígado ~~problemas~~

~~de riñón graves~~

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

Niños y Adolescentes

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

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

Otros Medicamentos y Repatha®

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

Embarazo y Lactancia

~~Repatha® no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Se desconoce si Repatha® puede dañar al feto. Informe a su médico si tiene intención de quedarse embarazada, cree que podría estar embarazada o se queda embarazada mientras utiliza Repatha®. Se desconoce si Repatha® está presente en la leche materna.~~

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse
embarazada, consulte a su médico antes de utilizar Repatha®.

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

Se desconoce si Repatha® está presente en la leche materna.

Es importante que informe a su médico si está amamantando a su hijo o tiene intención de amamantarlo. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Repatha®, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Repatha® para la madre.

Conducción y uso de máquinas

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

Repatha® contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar Repatha®

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

Repatha® se administra mediante una inyección debajo de la piel (vía subcutánea).
Repatha® está disponible en las presentaciones listadas más abajo. Su médico le indicará la mejor opción para usted.

- Jeringa prellenada de un solo uso
- Autoinyector prellenado de un solo uso

La dosis recomendada depende de la enfermedad de base:

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

puede decidir empezar con una dosis de 420 mg cada dos semanas para que coincida con el tratamiento de aféresis.

- para adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (antecedentes de ataque al corazón, accidente cerebro vascular o problemas en los vasos sanguíneos), la dosis es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes.

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

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

Consulte las "Instrucciones de Uso" detalladas que aparecen al final de este prospecto para informarse sobre cómo conservar, preparar y administrar las inyecciones de Repatha® en casa. Si usa el autoinyector prellenado, **coloque el extremo correcto (amarillo) del autoinyector sobre la piel antes de inyectar.**

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

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

Si usa más Repatha® del que debe

Póngase en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 49626666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 46546648 / 46587777.
Hospital Fernández: (01) 48017767.
Alternativamente, otros centros de toxicología.

Si olvidó tomar Repatha®

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

4. Posibles efectos adversos

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Gripe (fiebre, dolor de garganta, secreción nasal, tos y escalofríos)

- Resfriado común, como secreción nasal, dolor de garganta o infección sinusal (nasofaringitis o infecciones del tracto respiratorio superior)
- Malestar (náuseas)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor muscular
- Reacciones en el lugar de la inyección (como por ejemplo, hematoma, enrojecimiento, sangrado, dolor o hinchazón)
- Reacciones alérgicas incluyendo erupción cutánea
- Dolor de cabeza

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas
- Ronchas rojas en la piel con picor (urticaria)
- Síntomas tipo gripal

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- Hinchazón de cara, boca, lengua o garganta (angioedema)

Comunicación de eventos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente (ver detalles más abajo). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.
En caso de cualquier inconveniente con el medicamento puede reportarlo en la página web de ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes o llame a "ANMAT Responde" 0800 333 1234.

5. Conservación de Repatha®

- Conservar refrigerado entre 2°C a 8°C en la caja original.
- Cuando se extrae de la heladera, Repatha® deberá mantenerse a temperatura ambiente controlada (hasta 25°C) en el envase original y deberá utilizarse dentro de un periodo de 30 días.
- Proteger Repatha® de la luz directa y no exponer a temperaturas superiores a los 25°C.
- No utilice este medicamento si observa que presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.
- No congelar.
- No agitar.
- Mantener Repatha® y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita.

6. Contenido del envase e información adicional

Que contiene Repatha®

El ingrediente activo es evolocumab.

- Cada 1 mL de la jeringa prellenada contiene 140 mg de evolocumab (140 mg/mL).
- Cada 1 mL del autoinyector prellenado contiene 140 mg de evolocumab (140 mg/mL).

Los otros ingredientes son prolina, ácido acético glacial, polisorbato 80, agua para inyección, hidróxido de sodio.

Aspecto de Repatha® y contenido del envase

Solución estéril, sin conservantes, clara a opalescente; incolora a amarillenta, prácticamente libre de partículas.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio y del autoinyector (AI) está compuesta de caucho natural seco (un derivado de látex).

Repatha® se comercializa en envases conteniendo:

- Jeringa prellenada con 1 ml de solución de evolocumab 140 mg/ml, de un solo uso, de vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo una jeringa prellenada.
- Autoinyector prellenado con 1 ml de solución de evolocumab 140 mg/ml, de un solo uso con una jeringa de vidrio tipo 1 con aguja de acero inoxidable, en envases conteniendo 1, 2 y 3 autoinyectores.

Puede que no todas las presentaciones estén siendo comercializadas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaborado por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777 Estados Unidos

Importado y Distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud - Certificado N°: 59.010

Fecha de la Última Revisión: dd/mmm/aaaa (Disposición ANMAT N° XXXXX)

Guía de los componentes	
Antes de usar	Después de usar
Émbolo Medicamento Cuerpo de la jeringa Capuchón gris de la aguja colocado	Émbolo usado Cuerpo de la jeringa usada Aguja Usada Capuchón gris de la aguja retirado

La aguja está en el interior.

Importante

Antes de utilizar una Jeringa Prellenada de un Solo Uso de Repatha®, lea esta información importante:

- No congele la jeringa prellenada de Repatha ni utilice una jeringa que se haya congelado.
- No utilice la jeringa prellenada de Repatha si el envase está abierto o dañado
- No utilice la jeringa prellenada de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa esté roto aunque no pueda ver la rotura. Utilice una jeringa prellenada de Repatha nueva
- No retire el capuchón naranja del autoinyector prellenado de Repatha hasta que esté listo para la inyección.

~~Importante~~

~~Antes de utilizar una Jeringa Prellenada de un Solo Uso de Repatha®, lea esta información importante:~~

- ~~Su médico le indicará cuantas jeringas prellenadas de Repatha® necesita para administrar su dosis. Si se tiene que inyectar más de una jeringa prellenada de Repatha®, después de que alcancen la temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro un intervalo de 30 minutos.~~
- ~~Mantenga la jeringa prellenada de Repatha® en el envase original para protegerla de la luz.~~
- ~~Las jeringas prellenadas de Repatha® se deben conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).~~
- ~~Es importante que no intente autoadministrarse la inyección a menos que haya recibido formación del profesional sanitario que lo atiende.~~
- ~~El capuchón gris de la aguja de la jeringa prellenada de Repatha® está fabricado con caucho natural, un derivado del látex. Informe al profesional sanitario que lo atiende si es alérgico al látex.~~

⊘

~~NO DEBE:~~

- ✱ ~~Utilizar la jeringa prellenada de Repatha® si el envase está abierto o dañado.~~
- ✱ ~~Congelar la jeringa prellenada de Repatha® o utilizar una jeringa que se haya congelado.~~
- ✱ ~~Utilizar la jeringa prellenada de Repatha® si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente de la jeringa esté roto aunque no pueda ver la rotura. Utilice una jeringa prellenada de Repatha® nueva.~~

~~Retirar el capuchón gris de la aguja de la jeringa prellenada de Repatha® antes de estar listo para la inyección.~~

Paso 1: Preparación

A Saque el envase con la jeringa prellenada de Repatha® de la heladera y espere 30 minutos.

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

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

- No intente calentar el autoinyector prellenado de Repatha utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
- No exponga la jeringa prellenada de Repatha a la luz directa del sol.
- No agite la jeringa prellenada de Repatha.

~~**NO DEBE:**~~

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

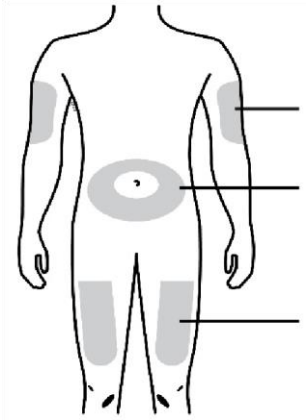
B	**Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.**

Lávese bien las manos con agua y jabón.

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

- Una jeringa prellenada de Repatha® en su bandeja.
- Toallitas con alcohol.
- Un algodón o una gasa.
- Un apósito adhesivo.
- Un contenedor para desechar objetos punzantes.
- No utilice la jeringa prellenada de Repatha® si ya ha pasado la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

C	**Elija una zona de inyección.**



Puede utilizar:

- Muslo
- Abdomen, excepto la zona de 5 centímetros alrededor del ombligo.
- Zona externa de la parte superior del brazo (únicamente si es otra persona la que le administra las inyecciones).
- No elija una zona donde la piel esté sensible, amorotonada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

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

D	**Limpie la zona de inyección.**

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

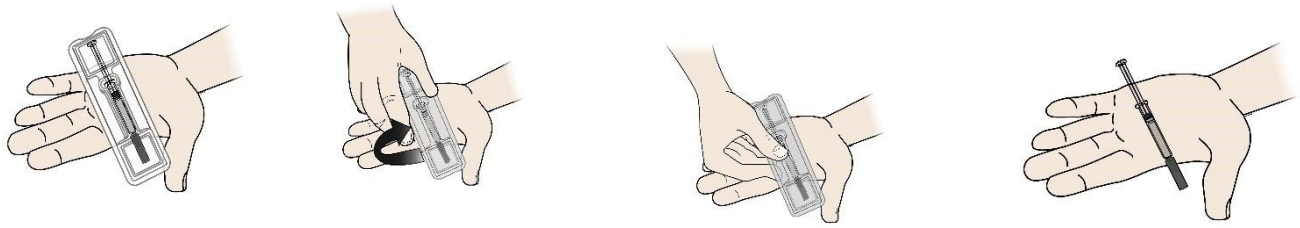
Limp
inyección.

- No toque esta zona de la piel antes de la inyección.

E	**Retire la jeringa prellenada de la bandeja.**

Dé vuelta a la bandeja

Presione suavemente



Para sacarla:

- Retire el papel de la bandeja.
- Coloque la bandeja en la mano.
- Dé la vuelta a la bandeja y presione suavemente en la mitad de la parte de atrás para que la jeringa le caiga en la mano.
- Si la jeringa prellenada no se suelta de la bandeja, presione suavemente la parte de atrás de la bandeja.
- No levante ni tire de la jeringa prellenada por el émbolo o el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la jeringa.
    - No debe retirar el capuchón gris de la aguja de la jeringa prellenada antes de estar listo para la inyección.

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

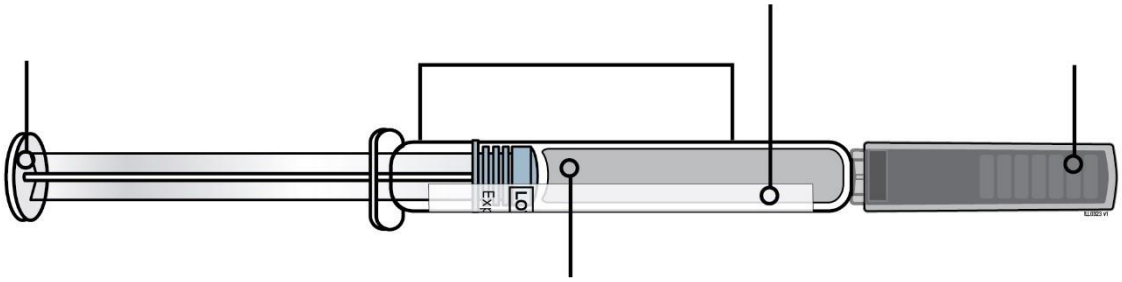
F	**Inspeccione el medicamento y la jeringa.**

Émbolo

Cuerpo de la jeringa

Etiqueta de la jeringa con la fecha de vencimiento

Capuchón gris de la aguja de colocado



Medicamento

Sujete siempre la jeringa prellenada por el cuerpo de la jeringa.
Compruebe que:

- El nombre Repatha aparece en la etiqueta de la jeringa prellenada.
- El medicamento contenido en la jeringa prellenada es transparente y entre incoloro y amarillento
- No utilice la jeringa prellenada si alguno de sus componentes está agrietado o roto.
- No utilice la jeringa prellenada si el capuchón gris de la aguja no está o está suelto
- No utilice la jeringa prellenada si el medicamento presenta algún cambio de color o contiene grumos,
- copos o partículas coloreadas de gran tamaño

No utilice la jeringa prellenada si ya ha pasado la fecha de vencimiento que aparece en la jeringa prellenada.

~~**Sujete siempre la jeringa prellenada por el cuerpo de la jeringa.**~~

~~**mpruebe que:**~~

~~El nombre Repatha® aparezca en la etiqueta de la jeringa prellenada.~~

~~El medicamento contenido en la jeringa prellenada sea transparente y entre incoloro y amarillento. **NO** utilic~~

~~Alguno de sus componentes está agrietado o roto.~~

~~El medicamento presenta algún cambio de color o contiene grumos, copos o partículas coloreadas de gran tamaño.~~

~~Ya ha pasado la fecha de vencimiento que aparece en la jeringa prellenada.~~

~~En cualquiera de los casos mencionados, utilice una nueva jeringa prellenada y comuníquese con su médico.~~

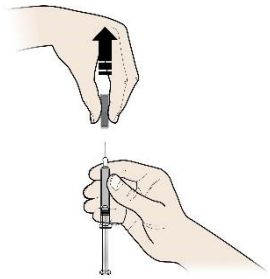
- ~~El capuchón gris de la aguja no está o está suelto.~~
-
-
-

~~**Co**~~

•

•

Paso 2: Prepárese	
A	**Tome cuidadosamente del capuchón gris de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo. No** deje el autoinyector prellenado sin el capuchón gris de la aguja durante más de 5 minutos, ya que esto podría secar el medicamento. ~~**Tire cuidadosamente del capuchón gris de la aguja en línea recta alejándolo del cuerpo**~~

1.	2.
	
Es normal que en la punta de la aguja haya una gota de medicamento.	Deposite inmediatamente el capuchón en el contenedor para desechar objetos punzantes.

- No retuerza ni doble el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la aguja.
- No vuelva a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa prellenada.

~~**NO DEBE:**~~

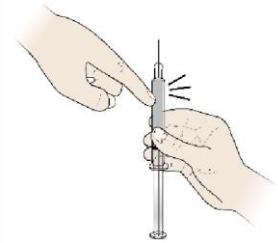
- ~~r o doblar el capuchón gris de la aguja. Esto podría dañar la aguja.~~
- ~~a poner el capuchón gris de la aguja en la jeringa prellenada.~~

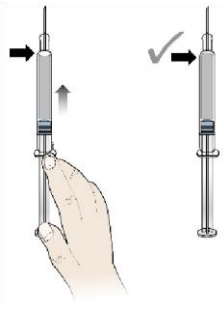
B	**Extraiga la burbuja/espacio de aire.**

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

Si observa una burbuja/espacio de aire:

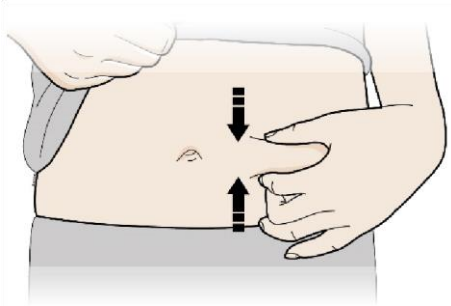
- Sujete la jeringa prellenada con la aguja hacia arriba.
- Golpee suavemente el cuerpo de la jeringa con los dedos hasta que la burbuja/espacio de aire suba a la parte superior de la jeringa.
- Lentamente y con cuidado, empuje el émbolo para sacar el aire de la jeringa prellenada. Tenga cuidado de que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





- No golpee la aguja de la jeringa.

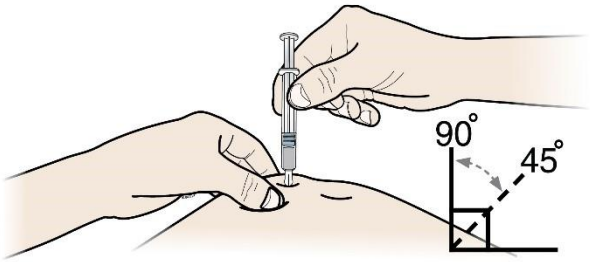
C	**PELLIZQUE la zona de inyección para crear una superficie firme.**



Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos 5 centímetros de ancho.

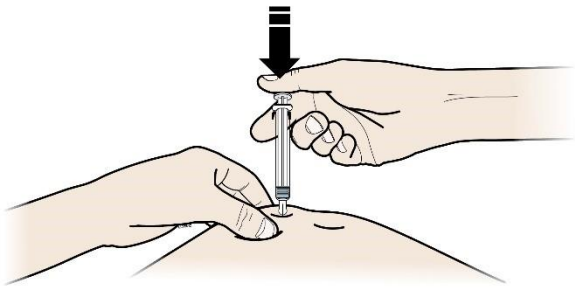
Es importante mantener la piel pellizcada durante la inyección.

Paso 3: Inyecte	
A	**Mantenga la piel PELLIZCADA. Inserte la aguja en la piel con un ángulo de entre 45 y 90 grados.**

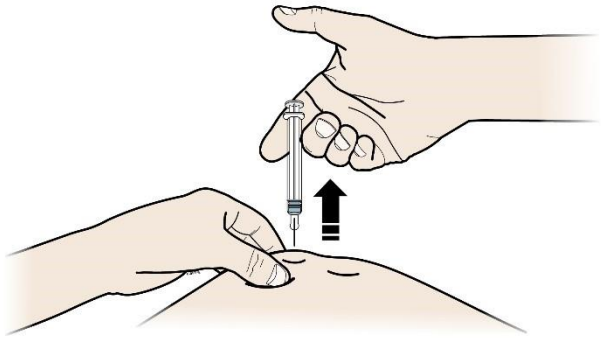


- No ponga el dedo en el émbolo mientras inserta la aguja.

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



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



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

Paso 4: Terminar	
A	**Deposite inmediatamente la jeringa usada en un contenedor para desechar objetos punzantes.**

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

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

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

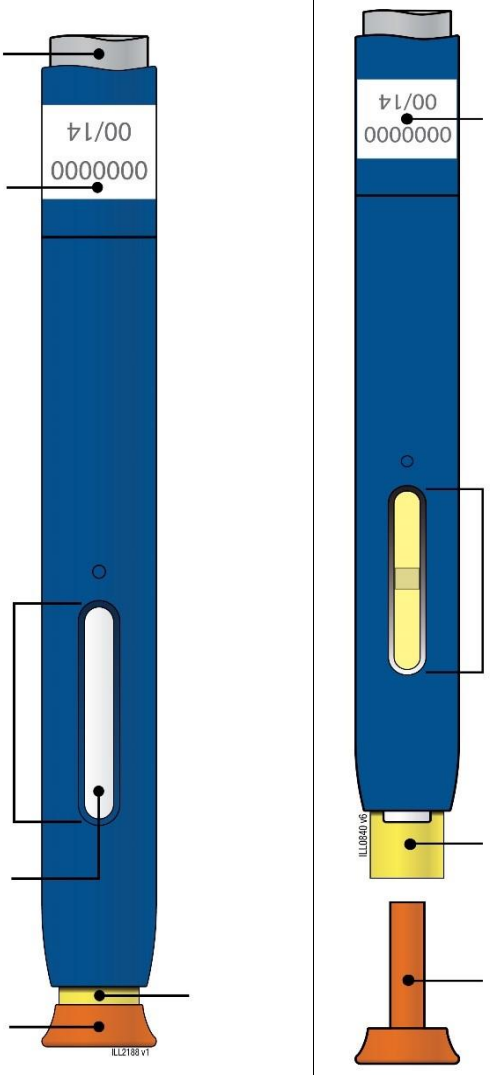
B	**Examine el lugar de la inyección.**

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. Coloque un apósito adhesivo si es necesario.

- No frote el sitio de la inyección.

Guía de los componentes

Antes de usar	Después de usar
Botón gris de inicio Fecha de vencimiento Ventana Medicamento Capuchón naranja colocado	Fecha de vencimiento Ventana amarilla (inyección completa) Protector de seguridad amarillo (aguja en el interior) Capuchón naranja retirado



Importante: La aguja está en el interior del protector de seguridad amarillo.

Importante

Antes de utilizar el autoinyector prellenado de Repatha®, lea esta información importante:

- No congele el autoinyector prellenado de Repatha ni utilice un autoinyector que se haya congelado.
- No retire el capuchón naranja del autoinyector prellenado de Repatha antes de estar listo para la inyección.
- No utilice el autoinyector prellenado de Repatha si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que algún componente del autoinyector prellenado de Repatha esté roto aunque no pueda ver la rotura.

~~**Importante**~~

~~**Antes de utilizar el autoinyector prellenado de Repatha®, lea esta información importante:**~~

- ~~Su profesional sanitario le indicará cuantos autoinyectores prellenados de Repatha®~~ ita para ~~dosis. Si se tiene que inyectar más de un autoinyector prellenado de Repatha®~~ nistrar ~~temperatura ambiente, todas las inyecciones se deben administrar dentro de un intervalo de 30~~ que ~~ale an ce n la mi nu tos~~
- ~~Mantenga el autoinyector prellenado de Repatha® en el envase original para protegerla de la luz.~~
- ~~Los autoinyectores prellenados de Repatha® se deben conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).~~
- ~~Es importante que no intente auto administrarse la inyección a menos que haya recibido el entrenamiento del profesional sanitario que lo atiende.~~
- ~~El capuchón naranja de los inyectores prellenados de Repatha® contiene en su interior una cubierta de la aguj natural, un derivado del látex. Informe al profesional sanitario que lo atiende si es alérgico al látex.~~
- ~~Mantenga el autoinyector prellenado de Repatha® fuera de la vista y del alcance de los niños.~~
- ~~**NO DEBE:**~~
  ~~**No** congele el autoinyector prellenado de Repatha® ni utilice un autoinyector que se haya congelado.~~
- ~~**No** agite el autoinyector prellenado de Repatha®.~~
  ~~**No** retire el capuchón naranja del autoinyector prellenado de Repatha® inyección.~~
-
-
-
- ~~**No** utilice el autoinyector prellenado de Repatha®~~ si ha caído sobre una superficie dura. Es posible que ~~algún componente del autoinyector prellenado de Repatha® esté roto aunque no pueda ver la rotura.~~
  ~~**No** utilice el autoinyector prellenado de Repatha® después de la fecha de vencimiento.~~

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

•

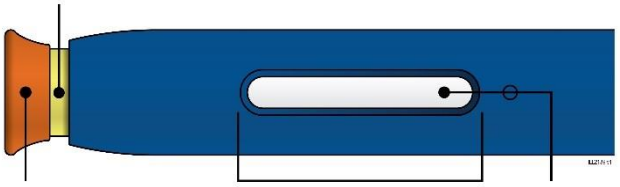
Paso 1: Preparación	
A	**Saque un autoinyector prellenado de Repatha® del envase.**
1. Levante con cuidado y en línea recta el autoinyector prellenado para sacarla de la caja. 2. Vuelva a meter en la heladera el envase original con los autoinyectores prellenados sin usar. 3. Espere por lo menos 30 minutos a que el autoinyector prellenado alcance naturalmente la temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.	
• No intente calentar el autoinyector prellenado utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas • el autoinyector prellenado a la luz directa del sol. • autoinyector prellenado. • capuchón naranja del autoinyector prellenado antes de tiempo.	

~~Paso 1: Preparación~~	
~~A~~	~~**Retire un autoinyector prellenado de Repatha® del envase.**~~
~~1. Levante con cuidado y en línea recta el autoinyector prellenado para sacarla de la caja.~~ ~~2. Vuelva a meter en la heladera el envase original con los autoinyectores prellenados sin usar.~~ ~~3. Espere por lo menos 30 minutos a que el autoinyector prellenado alcance naturalmente la temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.~~ ~~**NO DEBE:**~~ ~~**No** intente calentar el autoinyector prellenado utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.~~ ~~**No** exponga el autoinyector prellenado a la luz directa del sol.~~ ~~**No** agite el autoinyector prellenado.~~ ~~**No** retire el capuchón naranja del autoinyector prellenado antes de tiempo.~~	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En cualquiera de estos casos, utilice un autoinyector prellenado nuevo.

B	**Inspeccione el autoinyector prellenado de Repatha®.**
	Protector de seguridad amarillo (aguja en el interior)



Capuchón naranja colocado Ventana Medicamento

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

Compruebe la fecha de vencimiento.

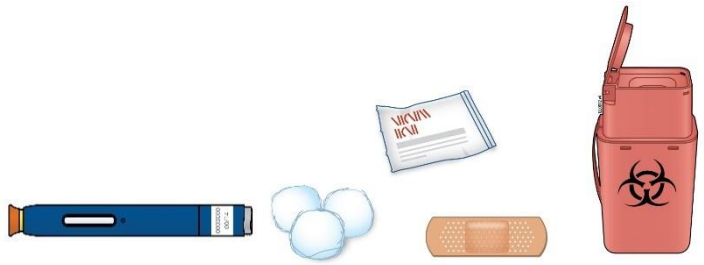
- No utilice el autoinyector prellenado si el medicamento está turbio o presenta algún cambio de color, o contiene grumos, copos o partículas de gran tamaño.
- No utilice el autoinyector prellenado si algún componente está agrietado o roto.
- No utilice el autoinyector prellenado si se ha caído.
- No utilice el autoinyector prellenado si el capuchón naranja no está o está suelto.
- No utilice el autoinyector prellenado si ya ha pasado la fecha de vencimiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

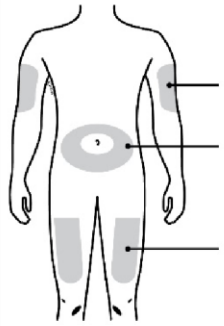
C	**Reúna todos los materiales que necesita para la inyección.**

Lávese bien las manos con agua y jabón.
Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque:

- Un autoinyector prellenado nuevo.
- Toallitas con alcohol.
- Un algodón o una gasa.
- Un apósito adhesivo.
- Un contenedor para desechar objetos punzantes.



D	**Prepare y limpie la zona de inyección.**



Parte superior del brazo

Área del estómago (abdomen)

Muslo

Utilice solamente estos sitios de inyección:

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

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

- No vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.
- Elija una zona diferente para cada inyección. Si necesita utilizar la misma zona de inyección, asegúrese de no aplicar la inyección en el mismo punto que la última vez.
- No aplique las inyecciones en zonas donde la piel esté sensible, amorotonada, enrojecida o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.

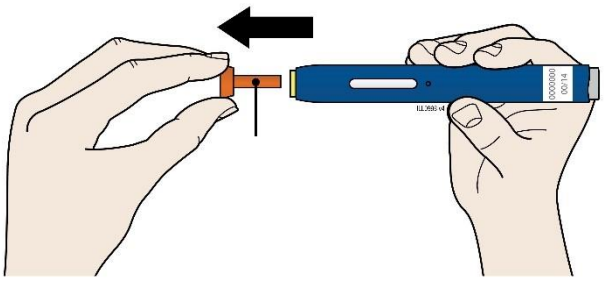
~~**NO** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.~~

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 2: Prepárese	
A	Saque el capuchón naranja, tirando de él en línea recta, únicamente cuando esté listo para la inyección. **No** deje el autoinyector prellenado sin el capuchón naranja durante más de **5 minutos**, ya que esto podría secar el medicamento.



Capuchón naranja colocado

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

- No retuerza, doble o mueva el capuchón naranja.
- No vuelva a poner el capuchón naranja en el autoinyector prellenado.
- No introduzca los dedos en el protector de seguridad amarillo.

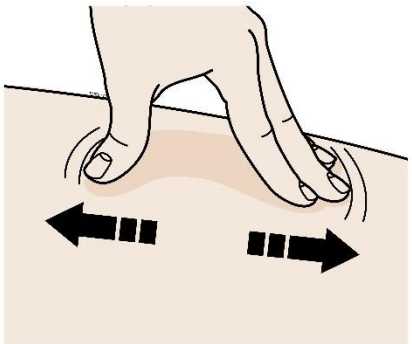
Importante: No retire el capuchón naranja del autoinyector prellenado hasta que esté listo para la inyección.

Si no puede realizar la inyección, contacte al profesional sanitario.

IF-2021-98201989-APN-DECBR#ANMAT
Página 21 de 25
Página 21 de 25
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

B	Cree una superficie firme en la zona de inyección seleccionada (muslo, estómago o zonas externas de la parte superior del brazo), utilizando el método del estiramiento o el método del pellizco. ~~**Estire o pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.**~~

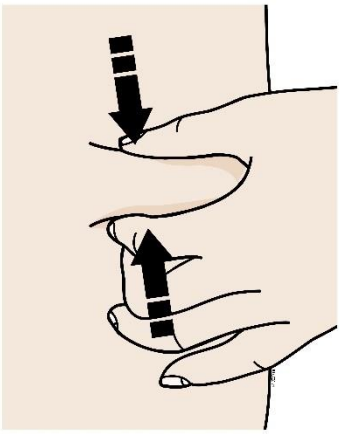
Método del estiramiento



Estire firmemente la piel desplazando el pulgar y los dedos en direcciones opuestas para crear una zona de unos 5 centímetros de ancho.

O

Método del pellizco

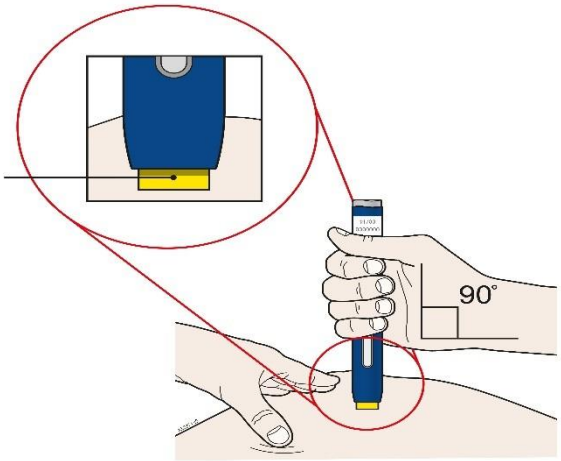


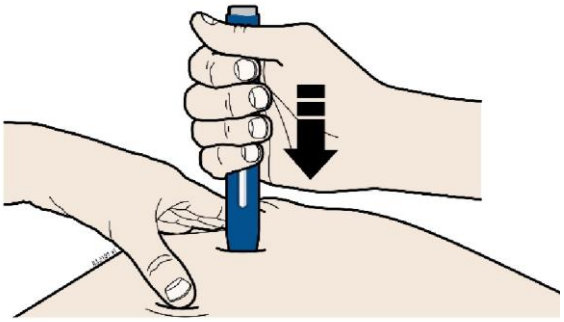
Pellizque firmemente la piel entre el pulgar y los dedos abarcando una zona de unos 5 centímetros de ancho.

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

Paso 3: Inyecte	
A	Mantenga la piel estirada o pellizcada. Una vez retirado el capuchón naranja, coloque el protector de seguridad amarillo sobre la piel con un ángulo de 90 grados. La aguja está en el interior del protector de seguridad amarillo No toque aún el botón de inicio gris.~~Mantenga la piel estirada o pellizcada para crear una superficie firme.Una vez retirado el capuchón, coloque el extremo amarillo del autoinyector prellenado sobre la~~

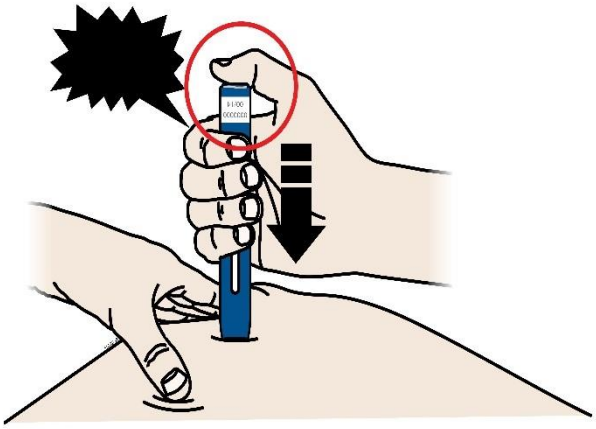
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	~~piel con un ángulo de 90 grados.~~
Protector de seguridad amarillo (aguja en el interior)	

B	Empuje con firmeza el autoinyector prellenado sobre la piel hasta que deje de moverse.
 **Importante:** Debe empujar el autoinyector todo lo que pueda, pero no toque el botón de inicio gris hasta que esté listo para la inyección.	

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

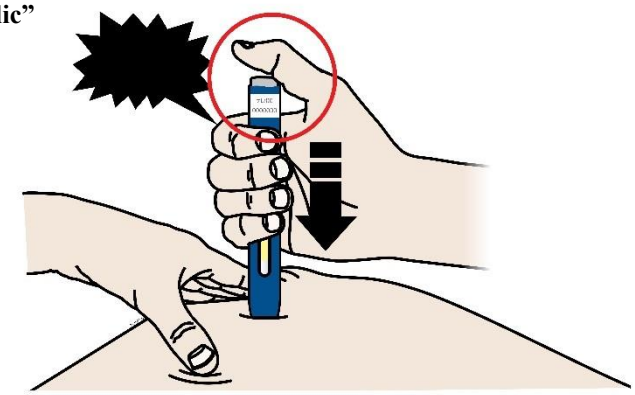
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

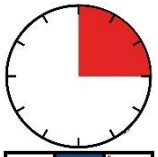


Clic

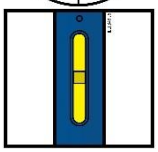
D	**Siga empujando** sobre la piel. A continuación, **retire** el pulgar mientras mantiene el autoinyector prellenado sobre la piel. La inyección podría tardar unos 15 segundos en completarse.

"Clic"

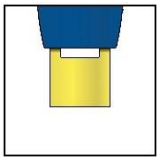




15 segundos



La ventana se vuelve de transparente a amarilla cuando se ha completado la inyección. Es posible que oiga un segundo clic.



NOTA: Una vez que retire el autoinyector prellenado de la piel, la aguja se cubrirá automáticamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Paso 4: Terminar	
A	**Elimine el autoinyector prellenado usado y el capuchón naranja de la aguja.**

Deposite el autoinyector prellenado usado y el capuchón naranja en un contenedor para desechar objetos punzantes.

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

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

- No vuelva a utilizar el autoinyector prellenado.
- No vuelva a ponerle el capuchón al autoinyector prellenado o introduzca los dedos en el protector de seguridad amarillo.
- No recicle el autoinyector prellenado o el contenedor para desechar objetos punzantes, ni los tire a la basura.

B	**Examine el lugar de la inyección.**

Si observa sangre, presione el lugar de la inyección con un algodón o una gasa. **NO** frote el lugar de la inyección. Coloque un apósito adhesivo si es necesario.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-98201989-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Octubre de 2021

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.14 19:29:07 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.14 19:29:08 -03:00