

REPATHA®
Evolocumab
140 mg/mL
Solución inyectable

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de un solo uso y autoinyector de un solo uso de 1 mL contiene:

Evolocumab	140 mg
Ácido acético glacial	1,2 mg
Polisorbato 80	0,1 mg
Prolina	25 mg
Agua para inyección	c.s.
Hidróxido de sodio	puede ser usado para ajustar el pH a 5,0

REPATHA® es una solución estéril, libre de preservativos, transparente a opalescente, incolora a amarillenta para administración subcutánea.

Evolocumab es una inmunoglobulina monoclonal humana G2 (IgG2) dirigida contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) humana. Evolocumab tiene un peso molecular (*MW*) aproximado de 144 kDa y se produce en células de mamíferos (ovario de hámster chino) modificadas por ingeniería genética.

2. FORMA FARMACEUTICA

REPATHA® es una solución estéril, transparente a opalescente, incolora a amarillenta que se presenta según lo siguiente:

- Solución inyectable de 140 mg/mL en 1 jeringa prellenada de un solo uso
- Solución inyectable de 140 mg/mL en 1 autoinyector de un solo uso

3. DATOS CLINICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de Eventos Cardiovasculares

En adultos con enfermedad cardíaca establecida, REPATHA® es indicado para reducir el riesgo de infarto del miocardio, derrame, y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia Primaria (Incluyendo Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota)

REPATHA® está indicado como coadyuvante a una dieta, solo o en combinación con otras terapias reductoras de los lípidos (por ejemplo, estatinas, ezetimiba), para el tratamiento de adultos con hiperlipidemia primaria para reducir el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (*LDL-C*).

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

REPATHA® está indicado como adyuvante a una dieta y otras terapias de reducción del *LDL* (por ejemplo, estatinas, ezetimiba, aféresis de *LDL*) para el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (*HoFH*) que requieren reducción adicional del *LDL-C*.

3.2 Posología y método de administración

Dosis Recomendada

La dosis subcutánea recomendada de REPATHA® en adultos con enfermedad cardiovascular establecida o en adultos con hiperlipidemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota [*HeFH*]) es de 140 mg cada 2 semanas O 420 mg 1 vez al mes, basado en la preferencia de los pacientes por la frecuencia de dosificación y el volumen de inyección. Si se cambia de esquema de dosificación, administrar la primera dosis del nuevo esquema al día siguiente del esquema anterior.

La dosis subcutánea recomendada de REPATHA® en pacientes con *HoFH* es 420 mg una vez al mes. En pacientes con *HoFH*, medir los niveles de *LDL-C* de 4 a 8 semanas posteriores al comienzo de la toma de REPATHA®, ya que la respuesta al tratamiento dependerá del grado de función del receptor de *LDL*.

Cuando al monitorear el *LDL-C* en pacientes que reciben 420 mg de REPATHA® una vez por mes, tener en cuenta que los niveles de *LDL-C* pueden variar considerablemente durante el intervalo de dosificación en algunos pacientes [*ver Propiedades farmacológicas*].

Si se pierde una dosis, instruir al paciente a administrar REPATHA® dentro de los 7 días desde la dosis perdida y continuar con el programa original de dosificación del paciente.

- Si una dosis normalmente administrada cada dos semanas no se administra dentro de los 7 días, instruir al paciente que debe esperar hasta la siguiente dosis del esquema original de dosificación.
- Si una dosis administrada una vez al mes, no es administrada dentro de los 7 días, instruir al paciente a administrar la dosis y comenzar un nuevo esquema basado en esta fecha.

Instrucciones Importantes de Administración

- La dosis de 420 mg de REPATHA® puede administrarse:
 - aplicando 3 inyecciones consecutivas dentro de 30 minutos utilizando el autoinyector prellenado de un solo uso o la jeringa prellenada de un solo uso.
- Entrenar adecuadamente a los pacientes y/o profesionales de la salud sobre la preparación y administración de REPATHA® antes de su uso, según las Instrucciones de Uso, incluyendo la técnica aséptica. Indicarles que lean y sigan las instrucciones cada vez que utilicen REPATHA®.
- Mantener REPATHA® en la heladera. Previo al uso, dejar que tome temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos en el caso del autoinyector prellenado de un solo uso o de la jeringa prellenada de un solo uso. No entibiar el producto de ninguna otra manera. Alternativamente, para pacientes y profesionales sanitarios, REPATHA® puede conservarse a temperatura ambiente hasta 30°C en el envase original. Sin embargo, bajo estas condiciones, REPATHA® debe utilizarse dentro de los 30 días [*ver Naturaleza y contenido del envase y Precauciones especiales de conservación*].
- Inspeccionar visualmente REPATHA® en busca de partículas y decoloración antes de su administración. REPATHA® es una solución transparente a opalescente, de incolora a amarillenta. No utilizar si se presenta turbia o coloración o si contiene partículas.
- Administrar REPATHA® en forma subcutánea en zonas del abdomen, el muslo o de la parte superior del brazo que no presenten sensibilidad, hematomas, enrojecimiento ni induración utilizando una jeringa prellenada de un solo uso o un autoinyector prellenado de un solo uso.

- No administrar REPATHA® junto con otros fármacos inyectables en el mismo lugar de administración.
- Rotar el lugar de cada administración subcutánea.

3.3 Poblaciones Especiales

Uso pediátrico

Se establecieron la seguridad y la eficacia de REPATHA® en combinación con dieta y otras terapias para disminuir el *LDL-C* en adolescentes con *HoFH* que requieren disminución adicional de *LDL-C* basándose en datos de un estudio de 12 semanas controlado con placebo que incluyó 10 adolescentes (en edades de 13 a 17 años) con *HoFH* [ver *Propiedades farmacológicas*]. En este estudio, 7 adolescentes recibieron REPATHA® 420 mg por vía subcutánea una vez al mes y 3 adolescentes recibieron placebo. El efecto de REPATHA® en el *LDL-C* por lo general fue similar al observado entre los pacientes adultos con *HoFH*. Incluyendo la experiencia de estudios abiertos no controlados, se han tratado con REPATHA® 14 adolescentes con *HoFH*, con una duración mediana de exposición de 9 meses. El perfil de seguridad de REPATHA® en estos adolescentes fue similar al descrito para los pacientes adultos con *HoFH*.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de REPATHA® en pacientes pediátricos con *HoFH* menores de 13 años.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de REPATHA® en pacientes pediátricos con hiperlipidemia primaria o *HeFH*.

Uso geriátrico

En estudios, 7.656 (41%) pacientes tratados con REPATHA® tenían ≥ 65 años y 1.500 (8%) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, y según otra experiencia clínica reportada no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos participantes mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal [ver *Propiedades farmacológicas*].

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática severa [ver *Propiedades farmacológicas*].

3.4 Contraindicaciones

REPATHA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a REPATHA®. Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA® [ver *Advertencias y precauciones especiales de empleo*].

3.5 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción cutánea, urticaria) en pacientes tratados con REPATHA®, incluyendo algunas que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Ante la presencia de signos o síntomas de reacciones alérgicas graves, discontinuar el

tratamiento con REPATHA[®], tratar según el tratamiento de referencia y monitorear hasta que se resuelvan los signos y síntomas. [ver *contraindications*].

Contenido de sodio

Este producto contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3.6 Interacciones con otros productos y otras formas de interacción

Estudios de Interacción Medicamentosa

Se observó una reducción de aproximadamente el 20% en la $C_{m\acute{a}x}$ y la *AUC* de evolocumab en pacientes a quienes se administraron en forma concomitante estatinas de alta intensidad. La diferencia no es clínicamente significativa y no tiene impacto en las recomendaciones de dosis.

3.7 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos acerca del uso de REPATHA[®] en mujeres embarazadas como para informar sobre riesgos asociados con el fármaco. En estudios de reproducción animal, no se presentaron efectos en el embarazo ni en el desarrollo de recién nacidos/infantes cuando se administró evolocumab a monos en forma subcutánea desde organogénesis hasta el parto con niveles de exposición hasta 12 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada de 420 mg cada mes. En un estudio similar con otro fármaco dentro de la clase de anticuerpos inhibidores de la PCSK9, se observó inmunosupresión humoral en monos infantes expuestos a ese fármaco *in útero* en todas las dosis. Las exposiciones donde se produjo inmunosupresión en monos infantes fueron mayores que las previstas clínicamente. No se evaluó la inmunosupresión con evolocumab en monos infantes. Se observaron concentraciones séricas de evolocumab medibles en los monos infantes en el nacimiento a niveles comparables al suero materno, indicando que evolocumab, al igual que otros anticuerpos IgG, atraviesa la barrera placentaria. Deben considerarse los beneficios y riesgos de REPATHA[®] y los posibles riesgos para el feto antes de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Datos

Datos en animales

No se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario ni posnatal en monos cynomolgus (hasta los 6 meses de edad) cuando se administró evolocumab durante la organogénesis hasta el parto, 50 mg/kg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea en exposiciones 30 y 12 veces más altas que la dosis humana recomendada de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, basándose en el *AUC* (Área bajo la curva de concentración) plasmática. No se realizaron pruebas de inmunidad humoral con evolocumab en monos infantes.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existe información acerca de la presencia de evolocumab en la leche humana, los efectos en el lactante ni los efectos sobre la producción de la leche. Deben considerarse el desarrollo y los beneficios médicos de la lactancia junto con la necesidad clínica de REPATHA[®] de la madre y todo efecto adverso potencial de REPATHA[®] o de la enfermedad subyacente de la madre en el lactante. La IgG humana se encuentra en la leche humana, pero datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no entran en la circulación neonatal e infantil en cantidades sustanciales.

3.8 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas

No conocidos.

3.9 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas también se tratan en otras secciones de la etiqueta:

- Reacciones alérgicas [ver Advertencias y precauciones especiales de empleo].

Experiencia en Estudios Clínicos

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los observados en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Reacciones Adversas en Adultos con Hiperlipidemia Primaria (incluyendo Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a REPATHA® en 8 estudios controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con REPATHA®, abarcando 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (duración promedio del tratamiento de 12 meses). La edad promedio de la población era 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% Blancos, 6% Negros, 8% Asiáticos; 2% de otras razas.

Reacciones Adversas en un Estudio Controlado de 52 Semanas

En un estudio controlado con placebo de 52 semanas, doble ciego, aleatorizado (Estudio 3 [DESCARTES]), 599 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA® por vía subcutánea una vez al mes [ver Propiedades farmacológicas]. La edad promedio era 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% Blancos, 8% Negros, 6% Asiáticos; 6% se identificó como etnia Hispana. Las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con REPATHA®, y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo en DESCARTES, se indican en la Tabla 1. Las reacciones adversas causaron la discontinuación del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA® y en 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más habitual que condujo a la discontinuación del tratamiento con REPATHA® y que se produjo en un índice mayor al del placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA® y placebo, respectivamente).

Tabla 1. Reacciones Adversas Producidas en Porcentaje Mayor o Igual al 3% de los Pacientes tratados con REPATHA® y con más Frecuencia que los Tratados con Placebo en DESCARTES

	Placebo (N = 302) %	REPATHA® (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección de las vías respiratorias superiores	6,3	9,3
Gripe	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el lugar de la inyección †	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5

Infección del tracto urinario	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Dolor de cabeza	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareos	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

†incluye eritema, dolor, hematomas

Reacciones Adversas en Siete Estudios Agrupados Controlados de 12 Semanas

En siete estudios agrupados de 12 semanas, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA® por vía subcutánea cada 2 semanas y 1059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA® por vía subcutánea en forma mensual. La edad promedio era de 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% Blancos, 5% Negros, 9% Asiáticos; 5% se identificó como etnia Hispánica. En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA® y con más frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones Adversas Producidas en Porcentaje Mayor al 1% de los Pacientes Tratados con REPATHA® y con más Frecuencia que los tratados con placebo en los Estudios Agrupados de 12 Semanas

	Placebo (N = 1224) %	REPATHA®† (N = 2052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección de las vías respiratorias superiores	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náuseas	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección del tracto urinario	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Gripe	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

†140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones adversas en ocho estudios controlados agrupados (Siete estudios de 12 Semanas y un Estudio de 52 Semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación provienen de una agrupación de un estudio de 52 semanas (DESCARTES) y siete estudios de 12 semanas. Las duraciones de exposición promedio y

mediana de REPATHA® de esta agrupación de ocho estudios fueron 20 semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones en el Lugar de la Inyección

Se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con REPATHA® y tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más habituales en el lugar de la inyección fueron eritema, dolor y hematoma. Las proporciones de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a dichas reacciones en el caso de los tratados con REPATHA® y tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones Alérgicas

Se produjeron reacciones alérgicas en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con REPATHA® y tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones alérgicas más habituales fueron erupción cutánea (1,0% versus 0,5% para REPATHA® y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus 0,2%), eritema (0,4% versus 0,2%) y urticaria (0,4% versus 0,1%).

Reacciones Adversas en el Estudio de Desenlaces Cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares (Estudio 1 [Estudio de Desenlaces Cardiovasculares de REPATHA, FOURIER]), 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de REPATHA® o placebo [ver *Propiedades farmacológicas*]. La edad promedio fue 62,5 años (rango: 40 a 86 años), 45% eran de 65 años o mayores, 9% eran de 75 años o mayores, 25% mujeres, 85% Blancos, 2% Negros y 10% Asiáticos; 8% se identificó como etnia Hispana. Los pacientes fueron expuestos a REPATHA® Ro a placebo por una media de 24,8 meses; 91% de los pacientes fueron expuestos por ≥ 12 meses, 54% fueron expuestos por ≥ 24 meses y 5% fueron expuestos por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de REPATHA® en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito arriba en los estudios controlados de 12 y 52 semanas, en pacientes con hiperlipidemia primaria (incluyendo *HeFH*). Eventos adversos serios ocurrieron en 24,8% y 24,7% de los pacientes tratados con REPATHA® y de los pacientes tratados con placebo. Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el estudio en 4,4% de los pacientes del grupo asignado a REPATHA® y 4,2% de los pacientes asignados al placebo. Las reacciones adversas comunes (>5% de los pacientes tratados con REPATHA® y ocurrieron más frecuentemente que con el placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% REPATHA, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% REPATHA, 7,4% placebo), e infecciones del tracto respiratorio superior (5,1% REPATHA, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus al inicio del estudio, la incidencia de nuevas apariciones de diabetes mellitus durante el estudio fue 8,1% en pacientes asignados a REPATHA® comparado con 7,7% en aquellos asignados a placebo.

Reacciones Adversas en Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

En un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 49 pacientes con *HoFH* (Estudio 6 [TESLA, 33 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA® por vía subcutánea una vez al mes [ver *Propiedades farmacológicas*]. La edad promedio era 31 años (rango: 13 a 57 años), 49% eran mujeres, 90% Blancos, 4% Asiáticos; 6% de otras razas. Las reacciones adversas que se produjeron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con REPATHA®, y con más frecuencia en pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección de las vías respiratorias superiores (9,1% versus 6,3%)

- Gripe (9,1% versus 0%)
- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpo neutralizante) observada durante un estudio puede estar influenciada por varios factores incluyendo la metodología de ensayo, manejo de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a REPATHA® en los estudios descritos abajo con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de REPATHA® utilizando inmunoensayo de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detectar anticuerpos de unión antifármacos. Se realizó una valoración biológica *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoensayo de detección.

En una agrupación de estudios clínicos controlados con placebo y controlados con principio activo, 0,3% (48 fuera de 17.992) de los pacientes tratados con al menos una dosis de REPATHA® tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente en busca de anticuerpos neutralizantes y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

No hubo evidencia de que la presencia de anticuerpos de unión antifármacos afectara el perfil farmacocinético, la respuesta clínica ni la seguridad de REPATHA®, pero se desconocen las consecuencias a largo plazo de continuar el tratamiento con REPATHA® ante la presencia de anticuerpos de unión antifármacos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de REPATHA®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacciones alérgicas: angioedema.
- Enfermedad similar a la gripe.

3.10 Sobredosis

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.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Evolocumab es una inmunoglobulina monoclonal humana IgG2 dirigida contra la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). Evolocumab se une a PCSK9 y evita que la PCSK9 circulante se una al receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*) en la superficie de las células hepáticas, evitando la degradación de *LDLR* mediada por PCSK9. Al inhibir la unión de PCSK9 a *LDLR*, evolocumab aumenta la cantidad de *LDLR* disponibles para eliminar *LDL* de la sangre, reduciendo así los niveles de *LDL-C*.

Farmacodinamia

Una administración única por vía subcutánea de 140 mg o 420 mg de evolocumab dio como resultado una supresión máxima de PCSK9 libre circulante a las 4 horas. Las concentraciones de PCSK9 libres circulantes retornaron al basal cuando las concentraciones de evolocumab disminuyeron por debajo del límite de cuantificación.

Farmacocinética

Evolocumab presenta cinética no lineal como resultado de la unión a PCSK9. La administración de la dosis de 140 mg en voluntarios sanos resultó en una mediana de las $C_{m\acute{a}x}$ (desvío estándar [*SD*] de 18,6 (7,3) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y un AUC_{final} media (*SD*) de 188 (98,6) día $\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$. La administración de una dosis de 420 mg en voluntarios sanos resultó en una $C_{m\acute{a}x}$ media (*SD*) de 59,0 (17,2) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y un AUC_{final} media (*SD*) de 924 (346) día $\cdot\mu\text{g}/\text{mL}$. Posterior a la administración de una dosis única intravenosa de 420 mg, se calculó que la depuración sistémica media (*SD*) fue de 12 (2) mL/hr. Se observó una acumulación aproximada de dos a tres veces la concentración sérica mínima ($C_{\text{mín}}$ [*SD*] 7,21 [6,6] posterior a la administración de dosis de 140 mg cada dos semanas o después de una dosis de 420 mg administrada por vía subcutánea una vez al mes ($C_{\text{mín}}$ [*SD*] 11,2 [10,8] y las concentraciones séricas mínimas se aproximaron a la fase estable a las 12 semanas de administración del producto.

Absorción

Posterior a la administración de una dosis única subcutánea de 140 mg o 420 mg de evolocumab en adultos sanos, la mediana de las concentraciones séricas máximas fue alcanzada entre los 3 y 4 días y la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 72%.

Distribución

Posterior a la administración de una dosis única intravenosa de 420 mg, se calculó que el volumen medio (*SD*) de distribución en fase estable fue aproximadamente 3,3 (0,5) L.

Metabolismo y Eliminación

Se observaron dos fases de eliminación para REPATHA[®]. A concentraciones bajas, la eliminación se produce predominantemente a través de la unión saturable a la proteína objetivo (PCSK9), mientras que a concentraciones más elevadas la eliminación de REPATHA[®] se produce en gran parte a través de una vía proteolítica insaturable. Se calculó que la vida media efectiva de REPATHA[®] fue entre 11 y 17 días.

Poblaciones específicas

La farmacocinética de evolocumab no se vio afectada por la edad, el género, la raza ni la depuración de creatinina, en todas las poblaciones aprobadas [*ver poblaciones especiales*].

La exposición de evolocumab disminuyó con el incremento del peso corporal. Estas diferencias no son clínicamente significativas.

Insuficiencia Renal

Considerando que se desconoce si los anticuerpos monoclonales son eliminados por las vías renales, no se prevé que la función renal repercuta en la farmacocinética de evolocumab.

En un estudio clínico de 18 pacientes con función renal normal (tasa estimada de filtración glomerular [$eGFR$] ≥ 90 mL/min/1,73 m², n = 6), insuficiencia renal severa ($eGFR < 30$ mL/min/1,73 m², n = 6) o enfermedad renal en estado terminal (*ESRD*) recibiendo hemodiálisis (n = 6), la exposición a evolocumab después de una dosis única subcutánea de 140 mg disminuyó en pacientes con insuficiencia renal severa o *ESRD* en hemodiálisis. La reducción en los niveles de PCSK9 en pacientes con insuficiencia renal severa o *ESRD* en hemodiálisis fue similar a aquellos con función renal normal [ver *Poblaciones especiales*].

Insuficiencia Hepática

Posterior a la administración de una dosis subcutánea de 140 mg de evolocumab en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se observaron $C_{m\acute{a}x}$ medias 20% a 30% más bajas y un *AUC* media un 40% a 50% más baja en comparación con pacientes sanos. Sin embargo, no se requiere hacer ajuste de dosis en estos pacientes.

Embarazo

No se ha estudiado el efecto del embarazo en la farmacocinética de evolocumab [ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*].

Estudios Clínicos

Prevención de Eventos Cardiovasculares

El estudio 1 (FOURIER) fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, conducido por eventos en 27.564 pacientes adultos (13.784 REPATHA®, 13.780 placebo) con enfermedad cardiovascular establecida y con $LDL-C \geq 70$ mg/dL y/o $HDL-C \geq 100$ mg/dL, a pesar de una terapia con estatinas de alta o moderada intensidad. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados 1:1 para recibir o inyecciones subcutáneas de REPATHA® (140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes) o placebo; 86% usó el régimen de cada dos semanas durante el estudio. La duración media de seguimiento fue de 26 meses. En general, 99,2% de los pacientes fueron seguidos hasta el final del ensayo o hasta la muerte.

La edad promedio (*SD*) al comienzo fue 63 (9) años, con 45% de al menos 65 años de edad; 25 % eran mujeres. La población del estudio era 85% Blancos, 2% Negros y 10% Asiáticos; 8% se identificó como etnia Hispana. En cuanto al diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, 81% tuvo anteriormente infarto de miocardio, 19% derrame no hemorrágico previo y 13% tuvo enfermedad arterial periférica sintomática. Los factores de riesgo al comienzo seleccionados incluyeron hipertensión (80%), diabetes mellitus (1% tipo 1; 36% tipo 2), consumo actual diario de cigarrillos (28%), insuficiencia cardíaca congestiva Clase I o II según la Asociación del Corazón de Nueva York (23%) y $eGFR < 60$ mL/min por 1,73m² (6%). La mayor parte de los pacientes estaban en una terapia de estatina alta (69%) estudio de moderada intensidad (30%) al comenzar el estudio y 5% estaba en tratamiento con ezetimiba. La mayor parte de los pacientes estaban recibiendo al menos otra medicación cardiovascular incluyendo agentes antiplaquetarios (93%), beta-bloqueantes (76%), inhibidores de la enzima angiotensina (*ACE*) (56%) o bloqueantes de los receptores de angiotensina (23%). En una terapia hipolipemiante estable, la mediana [Q1, Q3] del $LDL-C$ al comienzo fue 92 [80, 109] mg/dL; el promedio (*SD*) fue 98 (28) mg/dL.

REPATHA® redujo significativamente el riesgo del desenlace del criterio de valoración primario compuesto (tiempo para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, derrame, hospitalización por angina inestable, o revascularización coronaria; $p < 0,0001$) y el criterio de valoración secundario clave (tiempo para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o derrame; $p < 0,0001$). El estimado de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de los criterios de valoración primarios y secundarios claves se muestran en la Figura 1 y Figura 2.

Los resultados de los criterios de evaluación de eficacia primarios y secundarios se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Efecto de REPATHA® sobre Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular Establecida en FOURIER

	Placebo		REPATHA®		REPATHA® vs. Placebo
	N = 13780 n (%)	Incidencia (por 100 pacientes año)	N = 13784 n (%)	Incidencia (por 100 pacientes año)	Coficiente de Riesgo (IC del 95%)
Criterios de valoración primarios compuestos					
Tiempo para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, derrame, revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable	1.563 (11,3)	5,2	1.344 (9,8)	4,5	0,85 (0,79, 0,92)
Criterios de valoración secundarios compuestos clave					
Tiempo para la primera ocurrencia de muerte cardiovascular, derrame, infarto de miocardio.	1.013 (7,4)	3,4	816 (5,9)	2,7	0,80 (0,73, 0,88)
Otros criterios de valoración secundarios					
Tiempo para la muerte cardiovascular	240 (1,7)	0,8	251 (1,8)	0,8	1,05 (0,88, 1,25)
Tiempo para la muerte por cualquier causa ^a	426 (3,1)	1,4	444 (3,2)	1,5	1,04 (0,91, 1,19)
Tiempo para el primer infarto de miocardio fatal o no.	639 (4,6)	2,1	468 (3,4)	1,6	0,73 (0,65, 0,82)
Tiempo para el primer derrame fatal o no.	262 (1,9)	0,9	207 (1,5)	0,7	0,79 (0,66, 0,95)
Tiempo para la primera revascularización coronaria	965 (7,0)	3,2	759 (5,5)	2,5	0,78 (0,71, 0,86)
Tiempo para la primera internación por angina inestable ^b .	239 (1,7)	0,8	236 (1,7)	0,8	0,99 (0,82, 1,18)
^a Tiempo para la muerte por cualquier causa no es un componente del criterio de valoración primario compuesto del criterio de valoración secundario compuesto.					
^b No es un criterio de valoración pre-especificado; se realizó un análisis ad hoc para asegurar que cada resultado sea proporcionado para cada componente individual de los criterios de valoración primarios.					

Figura 1. Incidencia Acumulada Estimada de los Criterios de Valoración Primarios Durante 3 Años en FOURIER

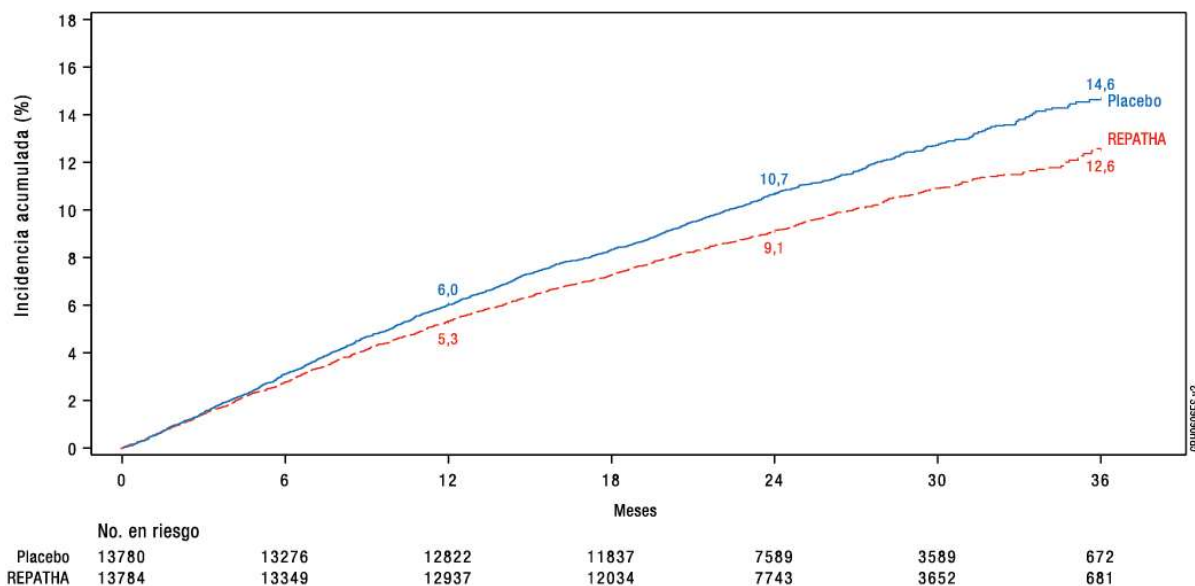
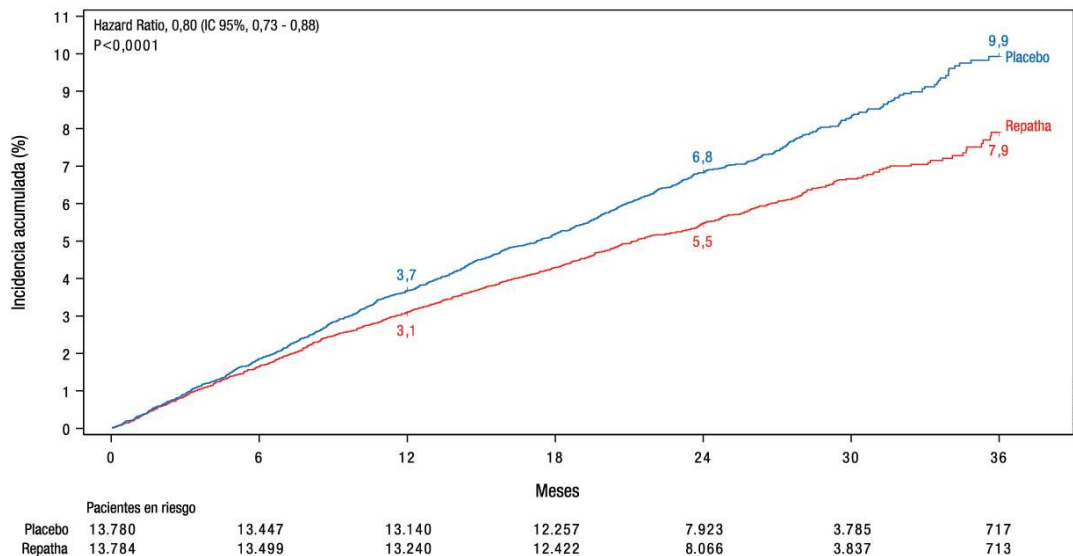


Figura 2. Incidencia Acumulada Estimada de los Criterios de Valoración Secundarios Clave Durante 3 Años en FOURIER



La diferencia en el porcentaje promedio del cambio en *LDL-C* con respecto al valor del comienzo, entre REPATHA® y placebo, fue, para la semana 12, -63% (IC del 95%: -63%, -62%) y con respecto al comienzo en la semana 72 fue -57% (IC del 95%: -58%, -56%). En la Semana 48, el [Q1, Q3] *LDL-C* fue 26 [15, 46] mg/dL en el grupo de REPATHA®, con un 47% de los pacientes teniendo *LDL-C* < 25 mg/dL.

Considerando todas las evaluaciones, entre los pacientes tratados con REPATHA®, 10401 (76%) tuvieron al menos un valor de *LDL-C* < 25 mg/dL. Aunque no hubo una comparación aleatorizada, el perfil de seguridad fue similar entre los pacientes tratados con REPATHA® con *LDL-C* post-inicio < 25

mg/dL, comparado con los pacientes tratados con REPATHA® con valores más alto de *LDL-C* post-inicio (*LDL-C* ≥ 40 mg/dL).

En EBBINGHAUS, un sub-estudio de 1.974 pacientes inscritos en el estudio FOURIER, REPATHA® no fue inferior al placebo sobre el dominio de funciones cognitivas seleccionadas evaluadas mediante las pruebas de funcionalidad neuropsicológica con un promedio de seguimiento de más de 19 meses.

Hiperlipidemia Primaria (Incluyendo Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica)

El Estudio 2 (LAPLACE-2) fue un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado, en aquellos pacientes que fueron inicialmente aleatorizados para un régimen de etiqueta abierta con estatinas por un periodo de estabilización de lípidos de 4 semanas, seguido por una asignación al azar para inyecciones de REPATHA® de 140 mg cada 2 semanas, 420 mg de REPATHA® una vez al mes o placebo por 12 semanas. El estudio incluyó 1.896 pacientes con hiperlipidemia que recibieron REPATHA®, placebo o ezetimiba como una terapia adicional a dosis diarias de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina). Ezetimiba fue también incluido como un control activo solo entre aquellos asignados con historia de atorvastatina. En general, la edad promedio al inicio era 60 años (rango: 20 a 80 años), 35% eran ≥ 65 años, 46% eran mujeres, 94% eran Blancos, 4% eran Negros y 1% Asiáticos. 5% se identificaron etnia Hispana o Latina. Después de 4 semanas de terapia previa con estatinas de base, el *LDL-C* promedio inicial tuvo en un rango entre 77 mg/dL y 127 mg/dL a través de cinco brazos de terapia base.

La diferencia en el porcentaje promedio de variación entre el *LDL-C* inicial y la Semana 12, entre REPATHA® y placebo, fue -71% (IC del 95%: -74%, -67%; p < 0,0001) y -63% (IC del 95%: -68%, -57%; p < 0,0001) para los pacientes tratados con 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente. La diferencia en el porcentaje promedio de variación entre *LDL-C* inicial y la Semana 12, entre REPATHA® y ezetimiba, fue -45% (IC del 95%: -52%, -39%; p < 0,0001) y -41% (IC del 95%: -47%, -35%; p < 0,0001) para las dosis de 140 mg cada dos semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente. Ver resultados adicionales en las Tabla 4 y Figura 3.

Tabla 4. Efecto de REPATHA® sobre los Parámetros Lipídicos en Pacientes con Hiperlipidemia con un Tratamiento de Base con Estatinas (Cambio % Promedio desde el Inicio a la Semana 12 en LAPLACE-2)

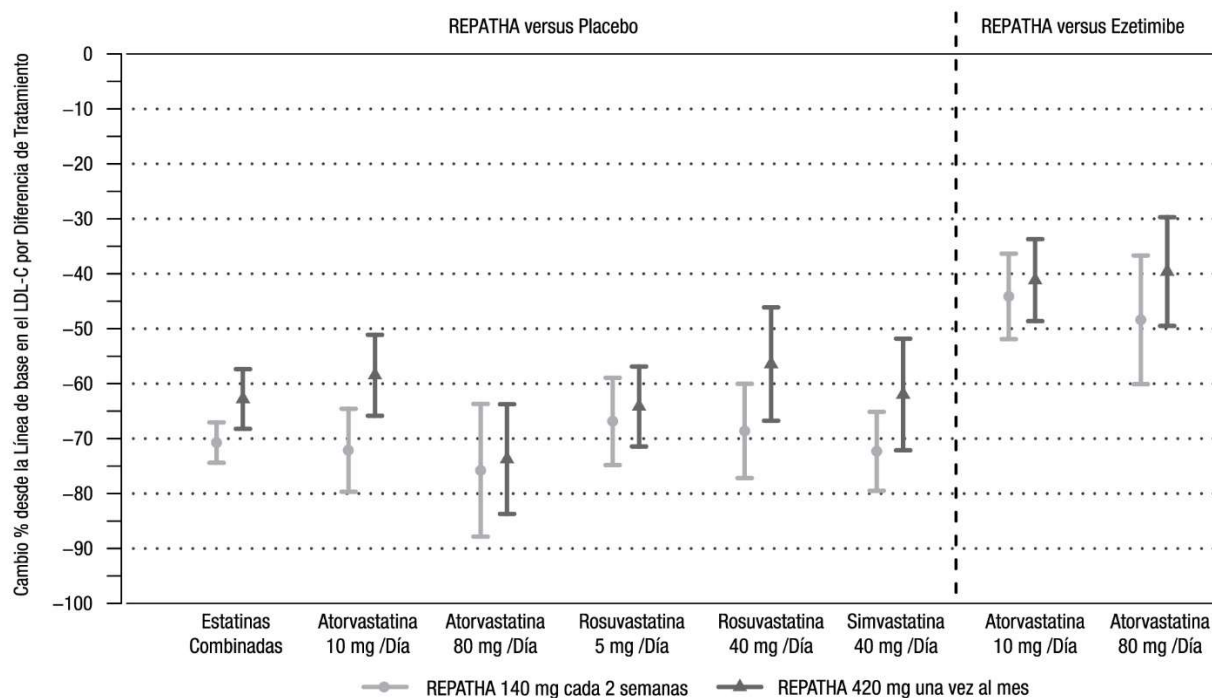
Grupo de Tratamiento	<i>LDL-C</i>	Non-HDL-C	Apo B	Colesterol Total
REPATHA® cada 2 semanas vs. Placebo cada 2 semanas (Estatina de base: atorvastatina 10 mg o 80 mg; rosuvastatina 5 mg o 40 mg; simvastatina 40 mg)				
Placebo cada dos semanas (n = 281)	8	6	5	4
REPATHA® 140 mg cada 2 semanas† (n = 555)	-63	-53	-49	-36
Diferencia promedio con placebo (IC del 95%)	-71 (-74, -67)	-59 (-62, -55)	-55 (-58, -52)	-40 (-43, -38)
REPATHA® una vez al mes vs. Placebo una vez al mes (Estatina de base: atorvastatina 10 mg o 80 mg; rosuvastatina 5 mg o 40 mg; simvastatina 40 mg)				
Placebo una vez al mes (n = 277)	4	5	3	2
REPATHA® 420 mg una vez al mes† (n = 562)	-59	-50	-46	-34

Diferencia promedio con placebo (IC del 95%)	-63 (-68, -57)	-54 (-58, -50)	-50 (-53, -47)	-36 (-39, -33)
REPATHA® cada dos semanas vs. Ezetimiba 10 mg diarios (Estatina de base: atorvastatina 10 mg o 80 mg)				
Ezetimiba 10 mg diarios (n = 112)	-17	-16	-14	-12
REPATHA® 140 mg cada 2 semanas [†] (n = 219)	-63	-52	-49	-36
Diferencia media con Ezetimiba (IC del 95%)	-45 (-52,-39)	-36 (-41,-31)	-35 (-40,-31)	-24 (-28,-20)
REPATHA® una vez al mes vs. Ezetimiba 10 mg diarios (Estatina de base: atorvastatina 10 mg o 80 mg)				
Ezetimiba 10 mg diarios (n = 109)	-19	-16	-11	-12
REPATHA® 420 mg una vez al mes (n = 220)	-59	-50	-46	-34
Diferencia media con Ezetimiba (IC del 95%)	-41 (-47,-35)	-35 (-40,-29)	-34 (-39,-30)	-22 (-26,-19)

Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento.

[†]140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes producen reducciones similares en LDL-C

Figura 3. Efecto de REPATHA® sobre el LDL-C en Pacientes con Hiperlipidemia Cuando se Combina con Estatinas (Cambio % Promedio desde el Inicio hasta la Semana 12 en el LAPLACE-2)



Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento.

Las barras de error indican los intervalos de confianza de 95%

El Estudio 3 (DESCARTES) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 52 semanas que incluyó 901 pacientes con hiperlipidemia que recibieron tratamiento de base para reducir los lípidos, determinado por protocolo, de una dieta para reducir el colesterol ya sea sola o con agregado de atorvastatina (10 mg o 80 mg diarios) o la combinación de atorvastatina 80 mg diarios con ezetimiba. Después de estabilizar a los pacientes con la terapia de base, se los asignó aleatoriamente a la incorporación de placebo o a REPATHA® 420 mg administrados en forma subcutánea una vez al mes. En general, la edad promedio al inicio era 56 años (rango: 25 a 75 años), 23% eran ≥ 65 años, 52% eran mujeres, 80% Blancos, 8% Negros y 6% Asiáticos; 6% se identificó de etnia Hispana o Latina. Después de la estabilización de los pacientes con la terapia de base asignada, el valor basal medio de *LDL-C* estaba dentro del rango 90 mg/dL y 117 mg/dL, a través de los cuatro brazos de terapia de base

En estos pacientes con hiperlipidemia en terapia de base determinada por protocolo, la diferencia entre REPATHA® 420 mg una vez al mes y placebo, en cambio porcentual promedio en *LDL-C* desde el inicio hasta la Semana 52 fue -55% (IC del 95%; -60%, -50%; $p < 0,0001$) (Tabla 5 y Figura 4). Consultar resultados adicionales en la Tabla 5.

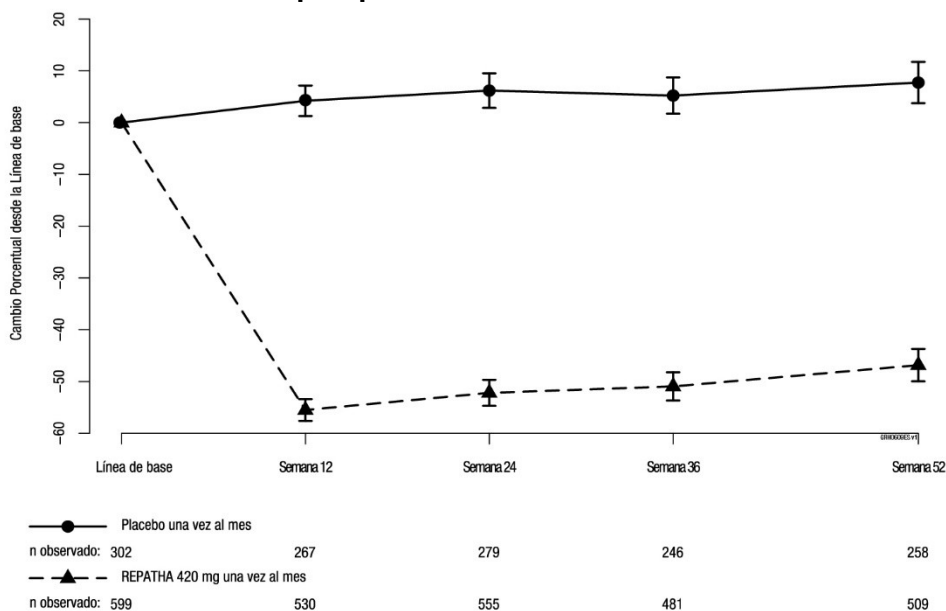
Tabla 5. Efecto de REPATHA® sobre los Parámetros Lipídicos en Pacientes con Hiperlipidemia* (Cambio % Promedio desde el Inicio hasta la Semana 52 en DESCARTES)

Grupo de Tratamiento	<i>LDL-C</i>	Non-HDL-C	Apo B	Colesterol Total
Placebo una vez al mes (n = 302)	8	8	2	5
REPATHA® 420 mg una vez al mes (n = 599)	-47	-39	-38	-26
Diferencia media con placebo (IC del 95%)	-55 (-60, -50)	-46 (-50, -42)	-40 (-44, -37)	-31 (-34, -28)

Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento

*Antes de aleatorizados los pacientes fueron estabilizados con una terapia de base consistiendo de una dieta de reducción de colesterol sola o en adición a la atorvastatina (10 mg o 80 mg diarios) o la combinación de atorvastatina 80 mg diarios con ezetimiba.

Figure 4. Efecto de REPATHA® 420 mg una vez al Mes sobre el *LDL-C* en Pacientes con Hiperlipidemia en DESCARTES



Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento.
Las barras de error indican los intervalos de confianza de 95%

El estudio 4 (MENDEL-2) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con activo, de 12 semanas que incluyó 614 pacientes con hiperlipidemia los cuales no estaban recibiendo tratamiento con hipolipemiantes al comienzo del estudio. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir inyecciones subcutáneas de REPATHA® 140 mg cada dos semanas, REPATHA® 420 mg una vez al mes o placebo por 12 semanas. Administración ciega de ezetimiba fue incluida como un control activo. En general, la edad promedio al inicio era 53 años (rango: 20 a 80 años), 18% eran ≥ 65 años, 66% eran mujeres, 83% Blancos, 7% Negros y 9% Asiáticos; 11% se identificó con etnia Hispana o Latina. El *LDL-C* inicial era 143 mg/dL.

La diferencia entre REPATHA® y el placebo en el cambio porcentual promedio de *LDL-C* inicial a la Semana 12 fue -55% (IC del 95%; -60%, -50%; $p < 0,0001$) y -57% (IC del 95%; -61%, -52%; $p < 0,0001$) para 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente. La diferencia entre REPATHA® y ezetimiba en el cambio porcentual promedio de *LDL-C* inicial a la Semana 12 fue -37% (IC del 95%; -42%, -32%; $p < 0,0001$) y -38% (IC del 95%; -42%, -34%; $p < 0,0001$) para 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente. Los resultados adicionales pueden verse en la Tabla 6.

Tabla 6. Efecto de REPATHA® sobre los Parámetros Lipídicos en Pacientes con Hiperlipidemia (Cambio % Promedio del Inicio a la Semana 12 en MENDEL-2)

Grupo Tratamiento	<i>LDL-C</i>	No-HDL-C	Apo B	Colesterol total
Placebo cada 2 semanas (n = 76)	1	0	1	0
Ezetimiba 10 mg diarios (n = 77)	-17	-14	-13	-10
REPATHA® 140 mg cada 2 semanas† (n = 153)	-54	-47	-44	-34
Diferencia promedio con el placebo (IC del 95%)	-55 (-60,-50)	-47 (-52,-43)	-45 (-50,-41)	-34 (-37,-30)
Diferencia promedio con Ezetimiba (IC del 95%)	-37 (-42,-32)	-33 (-37,-29)	-32 (-36,-27)	-23 (-27,-20)
Placebo una vez al mes (n = 78)	1	2	2	0
Ezetimiba 10 mg diarios (n = 77)	-18	-16	-13	-12
REPATHA® 420 mg una vez al mes (n = 153)	-56	-49	-46	-35
Diferencia promedio con el placebo (IC del 95%)	-57 (-61,-52)	-51 (-54,-47)	-48 (-52,-44)	-35 (-38,-32)
Diferencia promedio con Ezetimiba (IC del 95%)	-38 (-42,-34)	-32 (-36,-29)	-33 (-36,-29)	-23 (-26,-20)

Estimados basados en modelos de imputación múltiple que se usa para adherencia al tratamiento.

†140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes provocan similares reducciones en *LDL-C*

El Estudio 5 (RUTHERFORD-2) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración para tratar 329 pacientes con hipercolesterolemia familiar

heterocigota (*HeFH*) con estatinas con o sin otras terapias para reducir los lípidos. Los pacientes se aleatorizaron para recibir inyecciones subcutáneas de REPATHA® 140 mg cada 2 semanas, 420 mg una vez al mes, o placebo. La *HeFH* se diagnosticó utilizando los criterios de Simon Broome (1991). En el Estudio 5, 38% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La edad media al inicio era 51 años (rango: 19 a 79 años), 15% de los pacientes tenían ≥ 65 años, 42% eran mujeres, 90% eran Blancos, 5% Asiáticos y 1% Negros. El *LDL-C* promedio al inicio era 156 mg/dL con 76% de los pacientes tratados con estatinas de alta intensidad.

Las diferencias entre REPATHA® y placebo en cambio porcentual medio en *LDL-C* desde el inicio hasta la semana 12 fue -61% (CI 95%: -67%, -55%; $p < 0,0001$) y -60% (CI 95%: -68%, -52%; $p < 0,0001$) para las dosis de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente. Consultar resultados adicionales en la Tabla 7 y Figura 5.

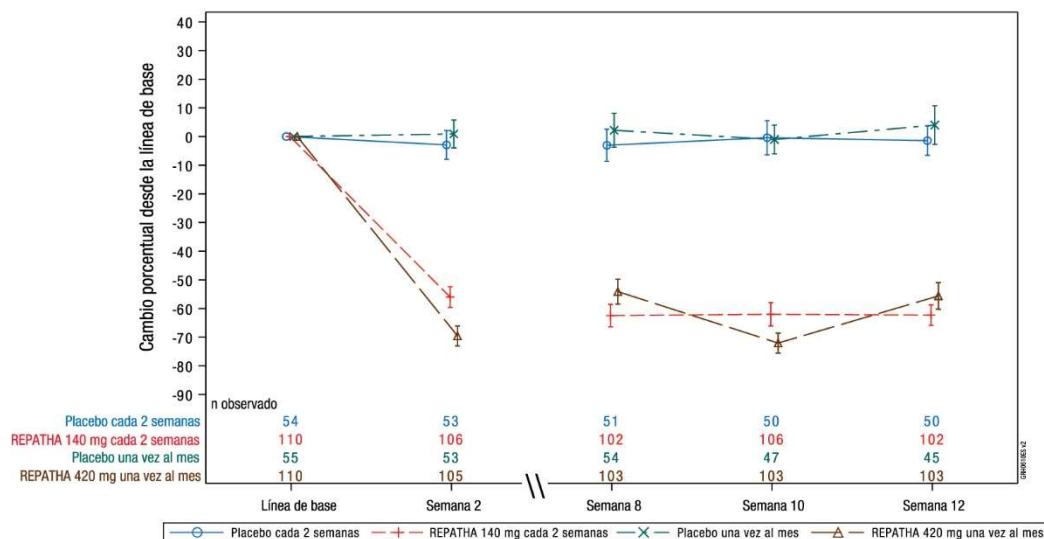
Tabla 7. Efecto de REPATHA® sobre los Parámetros Lipídicos en Pacientes con *HeFH* (Cambio % Medio desde el Inicio hasta la Semana 12 en RUTHERFORD-2)

Grupo de Tratamiento	<i>LDL-C</i>	Non-HDL-C	Apo B	Colesterol Total
Placebo cada 3 semanas (n = 54)	-1	-1	-1	-2
REPATHA® 140 mg cada 2 semanas† (n = 110)	-62	-56	-49	-42
Diferencia promedio con placebo (IC del 95%)	-61 (-67, -55)	-54 (-60, -49)	-49 (-54, -43)	-40 (-45, -36)
Placebo una vez al mes (n = 55)	4	4	4	2
REPATHA® 420 mg una vez al mes† (n = 110)	-56	-49	-44	-37
Diferencia promedio con placebo (IC del 95%)	-60 (-68, -52)	-53 (-60, -46)	-48 (-55, -41)	-39 (-45, -33)

Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento.

†140 mg cada 2 semanas o 420 mg una vez al mes producen reducciones similares en *LDL-C*

Figura 5. Efecto de REPATHA® sobre *LDL-C* en Pacientes con *HeFH* (Cambio % Promedio del Inicio a la Semana 12 en RUTHERFORD-2)



N = número de pacientes aleatorizados y dosificados en el set de análisis total

Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento. Las barras de error indican intervalos de confianza del 95%.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (HoFH)

El Estudio 6 (TESLA) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración en 49 pacientes (no tratados con aféresis de lípidos) con hipercolesterolemia familiar homocigota (*HoFH*). En este estudio, 33 pacientes recibieron inyecciones subcutáneas de 420 mg de REPATHA® una vez al mes y 16 pacientes recibieron placebo como adyuvante a otras terapias para reducir los lípidos (por ejemplo, estatinas, ezetimiba). La edad media al inicio era 31 años, 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. El ensayo incluyó 10 adolescentes (de 13 a 17 años), 7 de los cuales recibieron REPATHA. El *LDL-C* promedio al inicio era 349 mg/dL con todos los pacientes tratados con estatinas (atorvastatina o rosuvastatina) y 92% con ezetimiba. El diagnóstico de *HoFH* se hizo mediante confirmación genética o por diagnóstico clínico basado en antecedentes de una concentración de *LDL-C* > 500 mg/dL no tratada junto con xantoma antes de los 10 años o evidencia de *HeFH* en ambos padres.

La diferencia entre REPATHA® y placebo en cambio porcentual medio en *LDL-C* desde el inicio hasta la Semana 12 fue -31% (CI 95%: -44%, -18%; $p < 0,0001$). Consultar resultados adicionales en la Tabla 8.

Los pacientes que se sabe que tienen 2 alelos de receptor de *LDL* negativo (poca o ninguna función residual) no respondieron a REPATHA®.

Tabla 8. Efecto de REPATHA® en Parámetros Lipídicos en Pacientes con *HoFH* (Cambio % Medio desde el Inicio hasta la Semana 12 en TESLA)

Grupo de Tratamiento	<i>LDL-C</i>	Non-HDL-C	Apo B	Colesterol Total
Placebo una vez al mes (n = 16)	9	8	4	8
REPATHA® 420 mg una vez al mes (n = 33)	-22	-20	-17	-17
Diferencia media respecto al placebo (IC del 95%)	-31 (-44, -18)	-28 (-41, -16)	-21 (-33, -9)	-25 (-36, -14)

Estimados basados en un modelo de imputación múltiple que representa la adherencia al tratamiento.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología No-clínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial carcinogénico de evolocumab se evaluó en un estudio vitalicio en hámsteres, administrando dosis de 10, 30, y 100 mg/kg cada dos semanas. No se generaron tumores relacionados con el tratamiento con evolocumab con la dosis más alta en exposición sistémica hasta 38 y 15 veces la dosis humana recomendada de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, basándose en la *AUC* plasmática. No se ha evaluado el potencial mutagénico de evolocumab, sin embargo, no se prevé que los anticuerpos monoclonales modifiquen el ADN o los cromosomas.

No se presentaron efectos adversos en la fertilidad (incluidos el ciclo estral, análisis de esperma, apareamiento, y desarrollo embrionario) a dosis máximas en un estudio de toxicología del desarrollo

embrionario temprano en hámsteres con la administración subcutánea de evolocumab en dosis de 10, 30, y 100 mg/kg cada dos semanas. La dosis máxima probada corresponde a exposiciones sistémicas de hasta 30 y 12 veces la dosis humana recomendada de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, en base a la *AUC* plasmática. Además, no se presentaron efectos adversos relacionados con evolocumab sobre los marcadores subrogados de fertilidad (histopatología de órganos reproductores, ciclo menstrual o parámetros espermáticos) en un estudio de toxicología crónica de 6 meses en monos sexualmente maduros a los que se administró subcutáneamente evolocumab a 3, 30 y 300 mg/kg una vez a la semana. La dosis máxima probada corresponde a 744 y 300 veces la dosis humana recomendada de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, basándose en el *AUC* plasmática.

Toxicología y/o Farmacología animal

Durante un estudio de toxicología de 3 meses de 10 y 100 mg/kg de evolocumab una vez cada 2 semanas en combinación con 5 mg/kg diarios de rosuvastatina en monos adultos, no se produjeron efectos de evolocumab sobre la respuesta inmune humoral a la hemocianina de lapa californiana (*KLH*) luego de 1 a 2 meses de exposición. La dosis máxima probada corresponde a exposiciones 54 y 21 veces superiores a las dosis humanas recomendadas de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, basándose en el *AUC* plasmática. De manera similar, no se produjeron efectos de evolocumab sobre la respuesta inmune humoral a la *KLH* (después de 3 a 4 meses de exposición) en un estudio de 6 meses de duración en monos cynomolgus a niveles de dosis de hasta 300 mg/kg de evolocumab una vez a la semana correspondientes a exposiciones 744 y 300 veces superiores a las dosis humanas recomendadas de 140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes, respectivamente, basándose en el *AUC* plasmática.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Polisorbato 80
Prolina
Agua para inyección
Hidróxido de sodio

5.2 Incompatibilidades

Ninguna incompatibilidad conocida.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Farmacia

Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C en el envase original para proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Para pacientes/Personal sanitario

Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C en el envase original. Alternativamente, REPATHA® puede conservarse a temperatura ambiente hasta 30°C en el envase original. Sin embargo, bajo estas condiciones, debe utilizarse dentro de los 30 días. En caso de no usarse dentro de los 30 días, desechar REPATHA®.

Proteger a REPATHA® de la luz directa y no exponer a temperaturas superiores a 30°C.

5.4 Naturaleza y contenido del envase

REPATHA® es una solución estéril, transparente a opalescente, incolora a amarillenta para administración subcutánea que se presenta en una jeringa prellenada de un solo uso, un autoinyector prellenado de un solo uso. Cada jeringa prellenada de un solo uso o autoinyector prellenado de un solo uso de REPATHA® está diseñado para suministrar 1 mL de solución de 140 mg/mL.

140 mg/mL jeringa prellenada de un solo uso	1 pack
140 mg/mL autoinyector prellenado de un solo uso	1 pack
140 mg/mL autoinyector prellenado de un solo uso	2 pack

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

Alguna de las presentaciones pueden no estar comercializadas.

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier producto medicinal sin utilizar o material desechable debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

5.6 vida útil


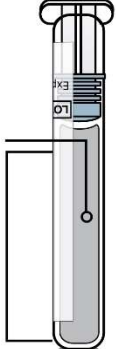
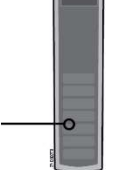


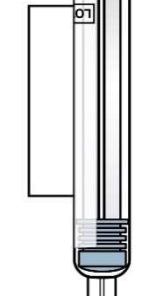
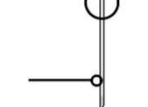

No debe administrarse después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica

6 FECHA REVISIÓN

02/2019

7 INSTRUCCIONES DE USO

Jeringa Prellenada de Uso Único

Guía de los componentes	
Antes de usar	Después de usar
<p>Barra del émbolo</p>  <p>Producto</p>  <p>Cilindro de la jeringa</p>  <p>Cubierta gris sobre la aguja</p> 	<p>Émbolo usado</p>  <p>Cilindro de la jeringa usada</p>  <p>Aguja usada</p>  <p>Cubierta gris de la aguja retirada</p> 

La aguja se encuentra adentro

Importante

Antes de utilizar una Jeringa Prellenada de Uso Único de REPATHA®, lea ésta información importante:

- Es importante que usted no intente inyectarse a menos que haya recibido el entrenamiento pertinente por parte de su proveedor de servicios de salud.
- La cubierta gris de la aguja en la jeringa prellenada de REPATHA® está compuesta de caucho natural seco, derivado del látex. Informe a su proveedor de servicios de salud si es usted alérgico al látex.

Almacenamiento de REPATHA®:

- Mantenga la jeringa prellenada de REPATHA® en la caja de cartón original para protegerla de la luz durante su almacenamiento.
- Mantenga la jeringa prellenada de REPATHA® en el refrigerador entre 2°C y 8°C.
- Si se remueve del refrigerado, la jeringa prellenada de REPATHA® debe ser mantenida a temperatura ambiente hasta 30°C en el cartón original y debe ser utilizada en **30 días**.
- **No** congele la jeringa prellenada de REPATHA® o utilice una jeringa prellenada de REPATHA® que haya sido congelada.

NO:

- **No** utilizar la jeringa prellenada de REPATHA® si el empaque se encuentra abierto o dañado.
- **No** Retirar la cubierta gris de la aguja de la jeringa prellenada de REPATHA®, hasta que esté listo para aplicar la inyección.
- **No** utilizar la jeringa prellenada de REPATHA® si se ha caído sobre una superficie dura. Parte de la jeringa prellenada de REPATHA® puede estar rota aunque usted no pueda verlo claramente. Utilice una jeringa prellenada de REPATHA® nueva y llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000.
- **No** utilice la jeringa prellenada de REPATHA® después de la fecha de caducidad.

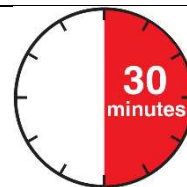
En caso de tener dudas, un proveedor de servicios de salud familiarizado con REPATHA® estará en capacidad de responder a sus preguntas. Para más información, llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000

Mantenga las jeringas prellenadas de REPATHA® fuera del alcance y la vista de los niños.

Paso 1: Preparación

- | | |
|------------|--|
| 1 A | Extraiga la caja de cartón con la jeringa prellenada de REPATHA® del refrigerador y espere 30 minutos. |
|------------|--|

Espere por lo menos **30 minutos** para que la jeringa prellenada en la caja de cartón llegue naturalmente a temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.



Esto es importante para administrarse la dosis completa y ayudar a minimizar el malestar. REPATHA® puede tardar más en inyectarse si no ha alcanzado la temperatura ambiente. **No** caliente la jeringa. Deje que se caliente por sí misma.

Asegúrese que el nombre REPATHA® se encuentre en la etiqueta de la caja de cartón.

No intentar calentar la jeringa prellenada de REPATHA® utilizando fuentes de calor tales como agua caliente o microondas.

No dejar directamente expuesta al sol la jeringa prellenada de REPATHA®.

No Agitar la jeringa prellenada de REPATHA®.

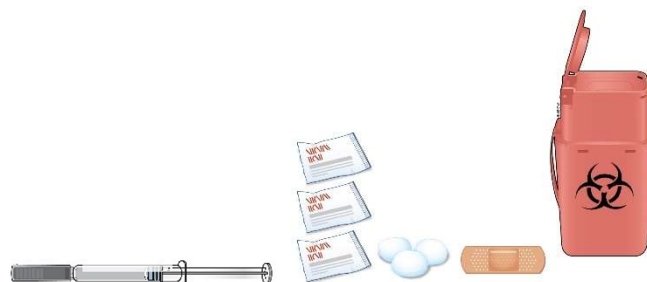
1 B Reúna todos los implementos necesarios para su inyección.

Lave sus manos adecuadamente con agua y jabón.

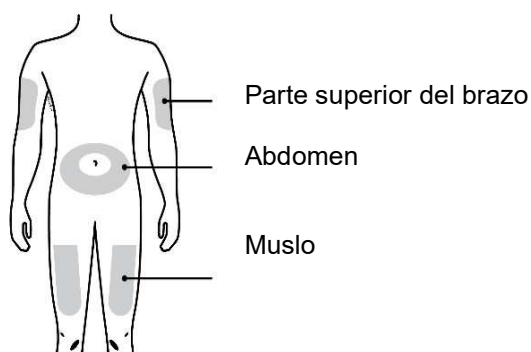
En una superficie de trabajo plana, limpia y bien iluminada coloque:

- Una jeringa prellenada de REPATHA® en su caja
- Paños con alcohol
- Bola de algodón o almohadilla de gasa
- Vendaje adhesivo
- Contenedor de desechos punzocortantes (ver Paso 4: Finalización)

Revisar la fecha de caducidad en la jeringa prellenada de REPATHA®: **No** utilizar si la fecha de caducidad ha pasado.



1 C Seleccione el sitio de inyección.



Puede aplicarse en:

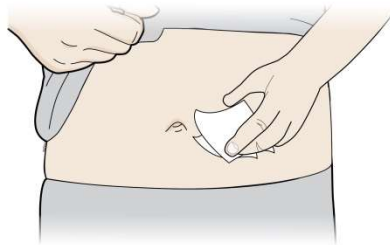
- Muslo
- Estómago (abdomen), excepto en los **5** centímetros alrededor del ombligo.

Si alguien más está administrando la inyección, ellos pueden administrar en la cara lateral externa de la parte superior del brazo.

NO seleccionar un área donde la piel se encuentre frágil, con moretones, roja o endurecida. Evite aplicar la inyección en áreas con heridas o estrías.

Seleccione un sitio diferente cada vez que se aplique usted mismo una inyección. Si necesita aplicar la inyección en el mismo sitio, asegúrese que no es el mismo punto en donde la aplicó por última vez.

1 D Limpie el sitio de inyección.



Limpie el sitio de inyección con un paño con alcohol. Deje que la piel se seque antes de aplicar la inyección.

NO tocar esta área de la piel nuevamente antes de aplicar la inyección.

1 E Retire la jeringa prellenada de la bandeja.



Gire la
bandeja
boca abajo

Presione
Suavemente

Para retirar:

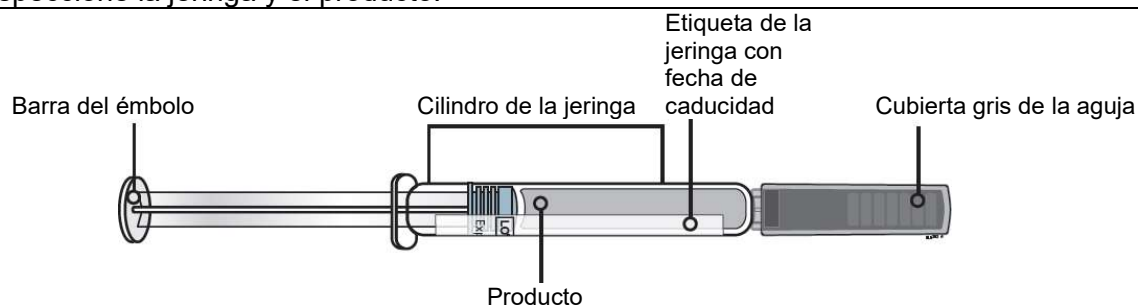
- Desprenda el papel de la bandeja.
- Ubique la bandeja en su mano.
- Gire la bandeja boca abajo y presione suavemente en la mitad del reverso de la bandeja para liberar la jeringa en su mano.
- Si la jeringa prellenada no se libera de la bandeja, presione suavemente en el reverso de la bandeja.

No tomar o retirar la jeringa prellenada tomándola por la barra del émbolo o por la cubierta gris de la aguja. Esto podría dañarla.

No Retirar la cubierta gris de la aguja de la jeringa prellenada, hasta que esté listo para aplicar la inyección.

Sostenga siempre la jeringa prellenada tomándola del cilindro de la misma.

1 F Inspeccione la jeringa y el producto.



Sostenga siempre la jeringa prellenada tomándola del cilindro de la misma.

Asegúrese que:

- el nombre REPATHA® se encuentra en la etiqueta de la jeringa prellenada.
- el producto en la jeringa prellenada es claro e incoloro a levemente amarillento.
- la fecha de caducidad en la jeringa prellenada no ha pasado. Si la fecha de caducidad ha pasado, **no** utilice la jeringa prellenada.

No utilizar la jeringa prellenada si alguna parte de la jeringa prellenada está rota o agrietada.

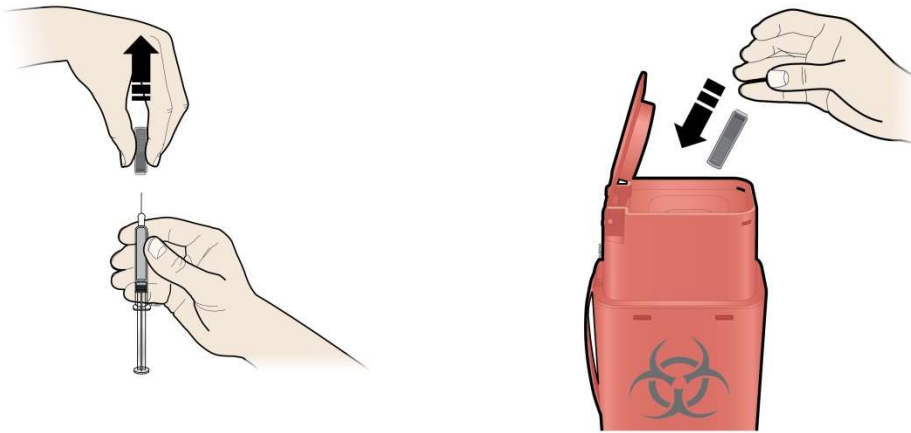
No utilizar la jeringa prellenada si No se encuentra la cubierta gris de la aguja o no está asegurada firmemente.

No utilizar la jeringa prellenada si el producto presenta alguna coloración o conglomerados, hojuelas o partículas coloreadas.

En cualquiera de los casos mencionados anteriormente, utilice una jeringa prellenada nueva y llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000.

Paso 2: Alistamiento

2 A Retire cuidadosamente la cubierta gris de la aguja hacia afuera alejándola de usted.



Es normal observar una gota de producto en el extremo de la aguja.

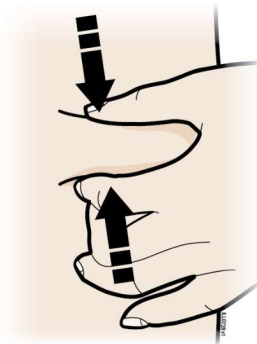
Coloque inmediatamente la cubierta en el contenedor para desechos punzocortantes.

No girar o doblar la cubierta gris de la aguja. Esto puede dañar la aguja.

No poner nuevamente la cubierta gris para la aguja en la jeringa prellenada.

No trate de remover las burbujas de aire en la jeringa antes de la inyección.

2 B **Pince** el sitio de inyección para crear una superficie firme.

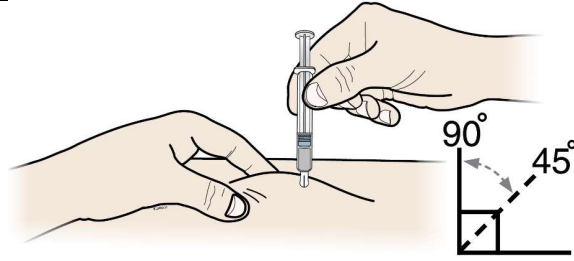


Pince con firmeza la piel entre su dedo pulgar y los otros dedos, creando un área de aproximadamente **5** centímetros de ancho.

Es crucial mantener la piel pinzada durante la inyección.

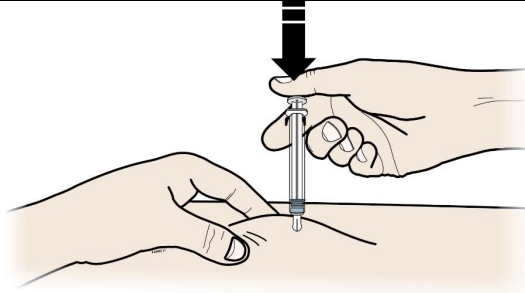
Paso 3: Inyección

- 3 A** Sostenga la piel **pinzada**. Introduzca la aguja dentro de la piel en un ángulo de 45 a 90 grados.

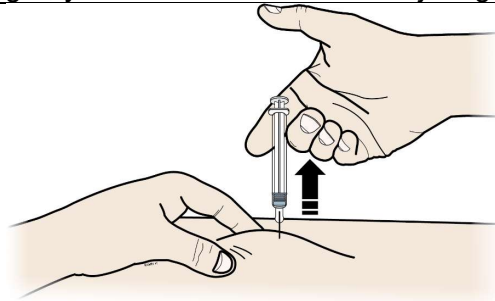


NO coloque su dedo en la barra del émbolo durante la inserción de la aguja.

- 3 B** Con una presión lenta y constante, **empuje** la barra del émbolo completamente hasta que la jeringa se vacíe. Puede que tenga que empujar más fuerte que con otros productos inyectables



- 3 C** Al finalizar, **retire** su pulgar, y levante delicadamente la jeringa de la piel.



NO colocar nuevamente la cubierta gris de la aguja en la jeringa.

Paso 4: Finalización

4 A Coloque inmediatamente la jeringa usada en el contenedor para desechos punzocortantes.



NO reutilizar la jeringa usada.

NO utilizar cualquier cantidad de producto restante en la jeringa usada.

- Coloque la jeringa usada en un contenedor de eliminación de objetos punzocortantes inmediatamente después de usarlo. **No** tire (deseche) la jeringa en la basura de su casa.
- Si no tiene un recipiente de eliminación de objetos punzocortantes, puede usar un contenedor doméstico que sea:
 - hecho de un plástico resistente,
 - puede cerrarse con una tapa apretada, resistente a las perforaciones, sin que los punzones puedan salir,
 - erguido y estable durante el uso,
 - resistente a las fugas, y
 - debidamente etiquetados para advertir de residuos peligrosos dentro del contenedor.
- Cuando su contenedor de eliminación de objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de la comunidad para seguir la manera correcta de deshacerse de su contenedor de eliminación de objetos punzocortantes. Puede haber leyes locales sobre cómo debe tirar las agujas y jeringas usadas.

No deseche de su contenedor de eliminación de objetos punzocortantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. No recicle su contenedor de desechos cortopunzantes.

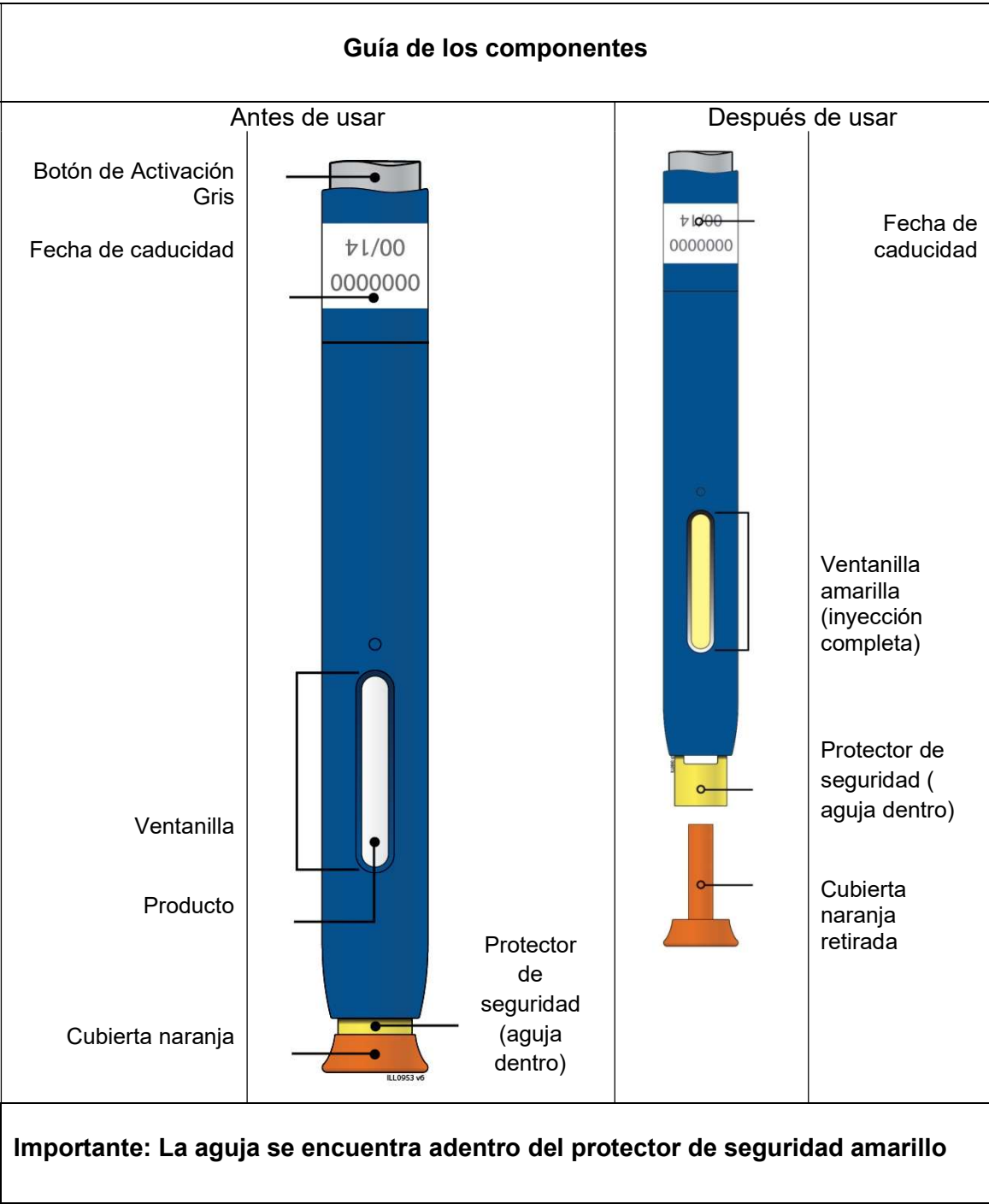
Mantenga las jeringas usadas y el contenedor para desechos punzocortantes fuera del alcance y la vista de los niños.

4 B Examine el sitio de la inyección.

Si observa sangre, aplique una bola de algodón o una almohadilla de gasa en el sitio de inyección. Aplique un vendaje adhesivo de ser necesario.

NO frotar el sitio de inyección.

Autoinyector Prellenado de Uso Único



Importante

Antes de utilizar el autoinyector de Uso Único de REPATHA[®], lea ésta información importante:

- Es importante que usted no intente inyectarse a menos que haya recibido el entrenamiento pertinente por parte de su proveedor de servicios de salud.
- La cubierta naranja en el autoinyector de REPATHA[®] contiene una cubierta para la aguja (ubicada dentro de la tapa) que está compuesta de caucho natural seco, derivado del látex. Informe a su proveedor de servicios de salud si es usted alérgico al látex.

Almacenamiento de REPATHA[®]:

- Mantenga el autoinyector de REPATHA[®] en la caja de cartón original para protegerla de la luz durante su almacenamiento.
- Mantenga el autoinyector de REPATHA[®] en el refrigerador entre 2°C y 8°C.
- Si se remueve del refrigerado, el autoinyector de REPATHA[®] debe ser mantenida a temperatura ambiente de 30°C en el cartón original y debe ser utilizada en **30 días**.
- **No** congele la jeringa prellenada de REPATHA[®] o utilice una jeringa prellenada de REPATHA[®] que haya sido congelada.

Utilizando REPATHA[®]:

- **No** agitar el autoinyector de REPATHA[®]
- **No** retirar la cubierta naranja del autoinyector de REPATHA[®], hasta que esté listo para aplicar la inyección.
- **No** utilizar el autoinyector de REPATHA[®] si se ha caído sobre una superficie dura. Parte del autoinyector de REPATHA[®] puede estar rota aunque usted no pueda verlo claramente. Utilice un autoinyector de REPATHA[®] nuevo y llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000.
- **No** utilice el autoinyector de REPATHA[®] después de la fecha de caducidad.

En caso de tener dudas, un proveedor de servicios de salud familiarizado con el autoinyector de REPATHA[®] estará en capacidad de responder a sus preguntas. Para más información, llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000

Mantenga el autoinyector de REPATHA[®] fuera del alcance y la vista de los niños.

Paso 1: Preparación

1 A Retirar un autoinyector de REPATHA[®] del empaque.

Retire cuidadosamente el autoinyector de la caja.

Coloque el empaque original con autoinyectores sin utilizar nuevamente en el refrigerador.

Espere por lo menos **30 minutos** a que el autoinyector llegue naturalmente a temperatura ambiente antes de aplicar la inyección.



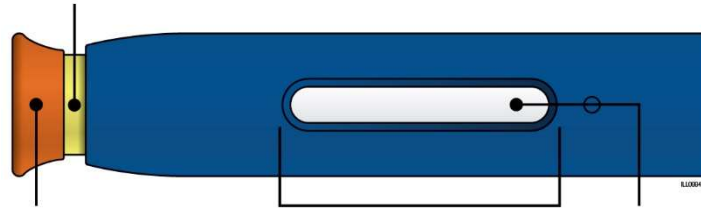
Esto es importante para administrarse la dosis completa y ayudar a minimizar el malestar. REPATHA[®] puede tardar más en inyectarse si no ha alcanzado la temperatura ambiente. **No** caliente el autoinyector. Deje que se caliente por sí misma.

- **No** intentar calentar el autoinyector de REPATHA[®] utilizando una fuente de calor tal como agua caliente o microondas.

- **No** dejar directamente expuesto al sol el autoinyector de REPATHA®.
- **No** agitar el autoinyector.
- **No** retirar la cubierta naranja del autoinyector, por el momento.

1 B Inspeccione el autoinyector REPATHA®

Protector de seguridad
(aguja dentro)



Cubierta Naranja

Ventanilla

Producto

Verifique la fecha de caducidad. **No** utilizar el autoinyector de REPATHA® si la fecha de caducidad impresa en la etiqueta ya ha pasado.

Asegúrese que el producto en la ventanilla es claro e incoloro a levemente amarillo.

- **No** utilizar el autoinyector si el producto tiene un aspecto turbulento o con coloración, o contiene partículas.
- **No** utilizar el autoinyector si alguna parte del autoinyector está agrietada o rota.
- **No** utilizar el autoinyector si el autoinyector se ha caído.
- **No** utilizar el autoinyector si no se encuentra la cubierta naranja o no está unida firmemente.

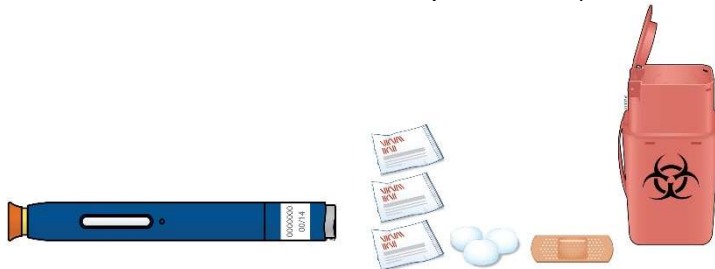
En cualquiera de los casos mencionados anteriormente, utilice un autoinyector nuevo y llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000.

1 C Reúna todos los implementos necesarios para su inyección.

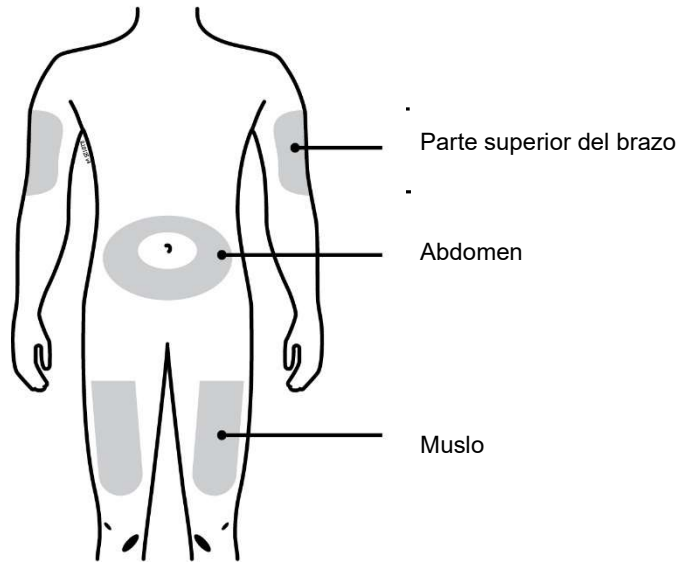
Lave sus manos adecuadamente con agua y jabón.

En una superficie de trabajo limpia y bien iluminada coloque:

- Un autoinyector nuevo
- Paños con alcohol
- Bola de algodón o almohadilla de gasa
- Vendaje adhesivo
- Contenedor de desechos cortopunzantes (ver Paso 4: Finalización)



1 D Prepare y limpie el sitio de inyección.



Solo use los siguientes sitios de aplicación:

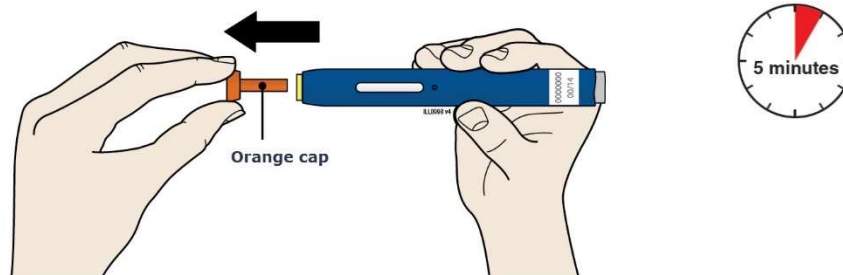
- Muslo
- Abdomen, excepto en los **5** centímetros alrededor del ombligo
- En la cara lateral externa de la parte superior del brazo (únicamente si alguien más está administrando la inyección)

Limpie el sitio de inyección con un paño con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **NO** tocar esta área de la piel nuevamente antes de aplicar la inyección.
- Seleccione un sitio diferente cada vez que se aplique usted mismo una inyección. Si necesita aplicar la inyección en el mismo sitio asegúrese que no es en el mismo punto en donde la aplicó por última vez.
- **NO** seleccionar un área en donde la piel se encuentre frágil, con moretones, roja o endurecida. Evite aplicar la inyección en áreas con heridas o estrías.

Paso 2: Alistamiento

2 A Retire la cubierta naranja solamente cuando esté listo para aplicar la inyección. **No** retire la cubierta naranja por más de **cinco minutos**. Esto puede secar el producto.



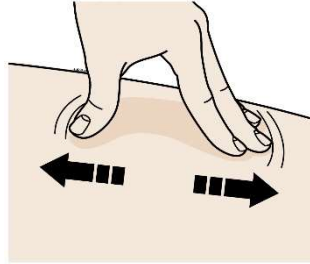
Es normal observar una gota de líquido en el extremo de la aguja o de la tapa de seguridad amarilla.

- **No** girar, doblar o contonear la cubierta naranja.
- **No** poner nuevamente la cubierta naranja en el autoinyector.
- **No** ubicar los dedos en la tapa de seguridad amarilla.
- **No** retirar la cubierta naranja del autoinyector hasta que esté listo para aplicar la inyección.

Si no se puede inyectar, por favor contacte a su proveedor de servicios de salud.

2 B Cree una superficie firme en el sitio de inyección seleccionado (muslo, estómago o áreas externas de la parte superior del brazo), utilizando el método de estiramiento o el método de pinzado.

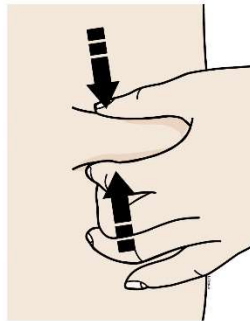
Muslo:
Método de estiramiento



Estire firmemente la piel moviendo su pulgar y los otros dedos en direcciones opuestas, creando un área de aproximadamente **5** centímetros de ancho.

O

Estómago o parte superior del brazo
Método de pinzado



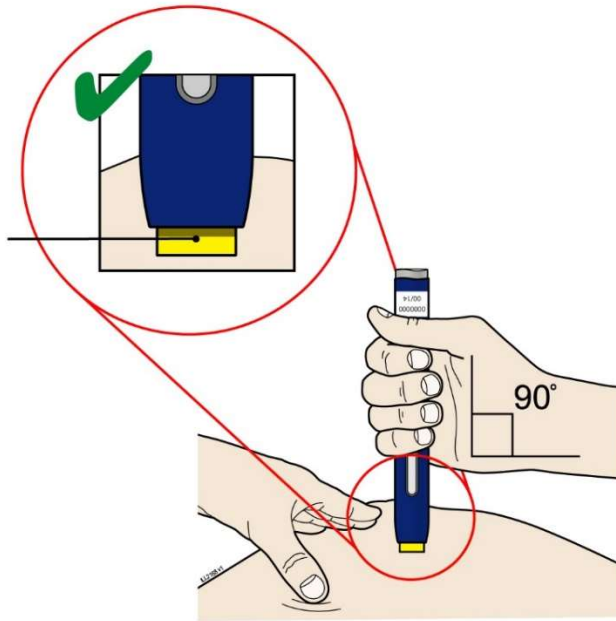
Pinche con firmeza la piel entre su dedo pulgar y los otros dedos, creando un área de aproximadamente **5** centímetros de ancho.

Importante: Mantener la piel pinzada o estirada durante la inyección.

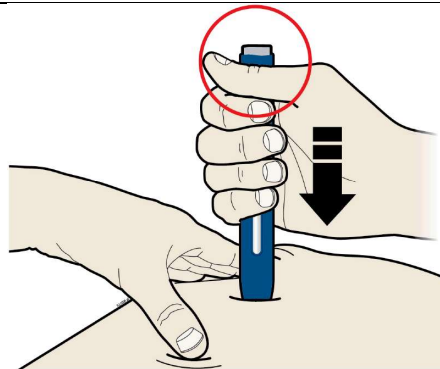
Paso 3: Inyección

3 A Siga sosteniendo la piel estirada o pinzada. Sin la tapa naranja, coloque el protector de seguridad amarillo sobre su piel a 90 grados. La aguja está dentro del protector de seguridad amarillo. No toque todavía el botón gris de inicio.

Protector de seguridad amarillo (aguja dentro)

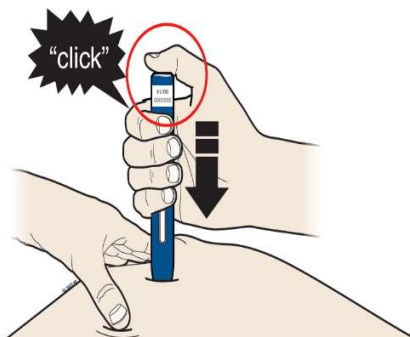


3 B Empuje firmemente hacia abajo el autoinyector dentro de la piel hasta que cese de moverse.

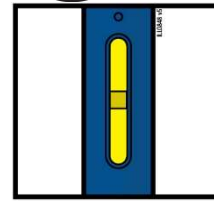
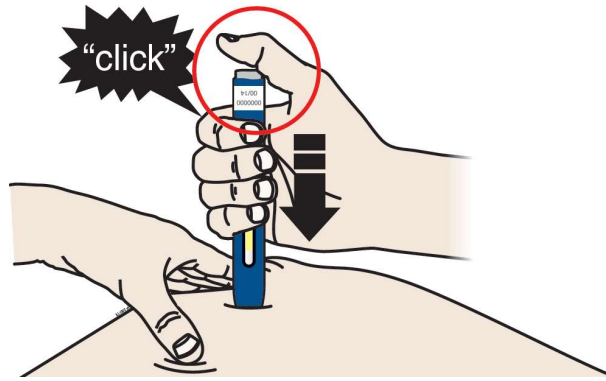


Importante: Debe empujar en dirección hacia abajo cuanto más le sea posible, pero **no** debe tocar el botón de activación gris, hasta que esté listo para aplicar la inyección.

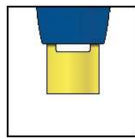
3 C Cuando esté listo para aplicar la inyección, **presione** el botón de activación gris. Escuchará un clic.



3 D Continúe **empujando** en dirección hacia abajo en la piel. Luego **levante** el pulgar. La inyección podría tardar aproximadamente 15 segundos.



La ventanilla se tornará amarilla cuando la inyección se administre completamente.



NOTA: Luego de que retire el autoinyector de la piel, la aguja será cubierta automáticamente

Importante: Cuando retire el autoinyector, si la ventanilla no se ha tornado amarilla, o si el producto todavía se está inyectando, esto significa que no ha recibido la dosis completa. Llame a su médico.

Paso 4: Finalización

4 A Deseche el autoinyector usado y la cubierta naranja.



Deseche el autoinyector usado y la cubierta naranja en un contenedor de desechos punzocortantes. No tire (dese) del autoinyector o la cubierta naranja en la basura de su casa.

Si no tiene un recipiente de eliminación de objetos punzocortantes, puede usar un contenedor doméstico que sea:

- hecho de un plástico resistente,
- puede cerrarse con una tapa apretada, resistente a las perforaciones, sin que los punzones puedan salir,
- erguido y estable durante el uso,
- resistente a las fugas, y
- debidamente etiquetados para advertir de residuos peligrosos dentro del contenedor.

Cuando su contenedor de eliminación de objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá seguir las pautas de la comunidad para seguir la manera correcta de deshacerse de su contenedor de desechos cortopunzantes. Puede haber leyes locales sobre cómo debe tirar las agujas y jeringas usadas.

No deseche de su contenedor de eliminación de objetos punzocortantes en la basura de su casa a menos que las guías de su comunidad lo permitan. No recicle su contenedor de desechos cortopunzantes.

- **No** Reutilizar el autoinyector.
- **No** coloque de nuevo la cubierta en el autoinyector o ubicar los dedos en la tapa de seguridad amarilla.

Importante: Siempre mantenga su contenedor de desechos cortopunzantes fuera del alcance de los niños.

4 B Examine el sitio de la inyección.

Si observa sangre, aplique una bola de algodón o una almohadilla de gasa en el sitio de inyección. Aplique una venda adhesiva de ser necesario.

No frotar el sitio de inyección.

Preguntas Frecuentes

¿Qué sucederá si presiono el botón de activación gris antes de estar listo para aplicar la inyección en la piel?

En ese caso puede levantar el dedo pulgar del botón gris de activación y ubicar el autoinyector prellenado nuevamente en el sitio de inyección. Luego, presione nuevamente el botón gris de activación.

¿Puedo desplazar el autoinyector por la piel en tanto selecciono un sitio de inyección?

No hay ningún problema relacionado con desplazar el autoinyector por la piel alrededor del sitio de inyección en tanto no presione el botón gris de activación. Sin embargo, si presiona el botón gris de activación y la tapa de seguridad amarilla es empujada hacia el autoinyector, la inyección se iniciará.

¿Puedo soltar el botón gris luego de haber iniciado la inyección?

Puede soltar el botón gris, pero debe continuar sosteniendo firmemente el autoinyector contra su piel durante la inyección.

¿Aparecerá el botón gris luego de que retire el dedo pulgar?

El botón gris podría no aparecer luego de que retire su dedo pulgar si usted sostuvo hacia abajo dicho dedo durante la inyección. Esto es normal.

¿Qué debo hacer en caso de no escuchar un segundo clic?

Si no escucha un segundo clic, puede confirmar que la inyección se completó verificando que la ventanilla se haya tornado amarilla.

¿A quién debo contactar en caso de necesitar ayuda con el autoinyector o con la inyección?

En caso de tener dudas, un proveedor de servicios de salud familiarizado con REPATHA® estará en capacidad de responder a sus preguntas. Para más información, llame a Tecnofarma S.A. al 700-3000.

Para obtener información científica adicional sobre el producto, contáctese con TECNOFARMA S.A. al teléfono 700-3000 o por correo electrónico: info@tecnofarma.com.pe



TECNOFARMA