

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrRepatha^{MD}
évolocumab injection

Solution pour injection sous-cutanée
140 mg dans 1,0 mL (140 mg/mL)
420 mg dans 3,5 mL (120 mg/mL)

Anticorps monoclonal dirigé contre la convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :
10 septembre 2015

Date de révision :
27 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269049

© 2015-2023 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	12-2021
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	12-2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	12-2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	12-2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	12-2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	12-2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	12-2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10

7.1.2	Femmes qui allaitent.....	10
7.1.3	Enfants	11
7.1.4	Personnes âgées	11
8	EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1	Aperçu des effets indésirables	11
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	11
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	15
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	16
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		21
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	41
14.3	Immunogénicité	42
15	MICROBIOLOGIE.....	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	42

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	45
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	62
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	83

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Prévention des événements cardiovasculaires

Repatha^{MD} (évolocumab injection) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et au traitement de référence (y compris au traitement d'intensité modérée ou élevée par une statine, seule ou en association avec un autre traitement hypolipidémiant) pour réduire le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de revascularisation coronarienne chez les patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) grâce à une réduction supplémentaire du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Hyperlipidémie primaire (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote [HFHe] et la MCVA)

REPATHA est indiqué pour réduire le taux élevé de C-LDL chez les patients adultes atteints d'hyperlipidémie primaire (y compris d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de MCVA) :

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire et au traitement par une statine, seul ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants, chez les patients qui ont besoin d'une réduction additionnelle de leur taux de C-LDL;
- comme traitement d'appoint au régime alimentaire, seul ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants qu'une statine, chez les patients pour qui les statines sont contre-indiquées.

Enfants atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

REPATHA est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à d'autres traitements servant à abaisser le taux de C-LDL (p. ex., les statines, l'ézétimibe) chez les enfants de 10 ans ou plus atteints d'HFHe qui ont besoin d'une réduction additionnelle de leur taux de C-LDL.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

REPATHA est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à d'autres traitements servant à abaisser le taux de C-LDL (p. ex., les statines, l'ézétimibe, l'aphérèse des LDL) chez les adultes et les enfants de 10 ans ou plus atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) qui ont besoin d'une réduction additionnelle de leur taux de C-LDL.

1.1 Enfants

Enfants (≥ 10 ans) : L'efficacité et l'innocuité de REPATHA ont été établies chez les enfants de 10 ans ou plus atteints d'HFHe ou d'HFHo. Les données concernant l'efficacité et l'innocuité de REPATHA chez les patients âgés de 10 ou 11 ans atteints d'HFHo sont limitées (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'efficacité et l'innocuité de REPATHA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 10 ans atteints d'HFHe ou d'HFHo, ni chez les enfants présentant d'autres types d'hyperlipidémie (voir la section 7.1.3, [Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 18 546 patients traités par REPATHA dans le cadre des essais cliniques à double insu, 7 656 (41,3 %) avaient 65 ans ou plus, tandis que 1 500 (8,1 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité du produit n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes (voir la section 7.1.4, [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- L'emploi de REPATHA est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à tout composant du contenant. Pour en obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6, [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Pour obtenir de l'information sur les traitements hypolipémiants tels que les statines ou d'autres traitements hypolipémiants employés en association avec REPATHA, voir la section 2, [CONTRE-INDICATIONS](#) des monographies respectives de ces médicaments.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- REPATHA est administré par voie sous-cutanée.
- REPATHA est destiné à l'autoadministration par le patient ou à l'administration par un aidant (p. ex., un parent) après une formation adéquate par un professionnel de la santé. Le produit doit être administré par une personne qui a reçu une formation sur son administration.
- Chez les enfants, le traitement par REPATHA doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé qui traite des enfants atteints de dyslipidémies.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prévention des événements cardiovasculaires et hyperlipidémie primaire chez les adultes (y compris l'HFHe et la MCVA) et HFHe chez les enfants de 10 ans ou plus

La dose de REPATHA recommandée est soit de 140 mg toutes les 2 semaines, soit de 420 mg 1 fois par mois; ces doses sont équivalentes sur le plan clinique. Lors du changement de schéma posologique, administrer la première dose du nouveau schéma le jour prévu pour l'administration de la dose suivante du schéma précédent.

Le contenu de 1 seringue préremplie* ou de 1 auto-injecteur prérempli fournit la dose de 140 mg toutes les 2 semaines. Le contenu de 1 cartouche préremplie de 3,5 mL employée avec le minidoseur automatique à usage unique fournit la dose de 420 mg 1 fois par mois. Par ailleurs, le contenu de 3 seringues préremplies* ou de 3 auto-injecteurs préremplis fournit la dose de 420 mg 1 fois par mois quand il est administré au complet en 30 minutes.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Adultes et enfants (de 10 ans ou plus) : La dose initiale recommandée est de 420 mg 1 fois par mois. Douze semaines après le début du traitement, si une réponse clinique satisfaisante n'a pas été obtenue, la fréquence d'administration peut être augmentée à 1 fois toutes les 2 semaines (420 mg). Les patients soumis à l'aphérèse peuvent commencer le traitement à la dose de 420 mg toutes les 2 semaines en faisant correspondre l'administration du produit à leur horaire d'aphérèse. Le contenu de 1 cartouche préremplie employée avec le minidoseur automatique fournit la dose de 420 mg 1 fois par mois. Par ailleurs, le contenu de 3 seringues préremplies* ou de 3 auto-injecteurs préremplis administré au complet en 30 minutes fournit la dose de 420 mg 1 fois par mois ou de 420 mg toutes les 2 semaines.

Insuffisance rénale

Il existe peu de données concernant l'utilisation de REPATHA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale au stade terminal soumis à l'hémodialyse. Il est possible qu'aucun ajustement de la dose ne soit nécessaire chez ces patients. Toutefois, REPATHA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

Avant l'administration sous-cutanée, il faut laisser REPATHA reposer à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) durant au moins 30 minutes dans le cas de la seringue préremplie* et de l'auto-injecteur prérempli et durant au moins 45 minutes dans le cas du minidoseur automatique avec cartouche préremplie. Le produit ne doit être réchauffé d'aucune autre façon.

Il faut éviter d'agiter le produit vigoureusement.

Il faut examiner la solution visuellement pour y déceler la présence de particules ou d'une décoloration. La solution ne doit pas être utilisée si elle a changé de couleur, si elle est trouble ou si elle contient des flocons ou des particules.

La dose est administrée dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. Il faut faire une rotation des points d'injection et éviter d'injecter le produit à un endroit où la peau est sensible, contusionnée, rouge ou dure.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Des instructions détaillées sur l'administration de REPATHA sont présentées dans les Renseignements sur le médicament pour le patient.

4.5 Dose oubliée

Lors de l'oubli d'une dose administrée toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois, le patient doit recevoir les consignes suivantes :

- procéder à l'administration de REPATHA le plus rapidement possible s'il reste plus de 7 jours avant le moment prévu pour l'administration de la dose suivante, ou
- laisser tomber la dose oubliée et administrer la dose suivante selon le calendrier initial.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement particulier pour un surdosage de REPATHA. En cas de surdosage, il faut traiter les symptômes et commencer un traitement de soutien au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Solution Seringue préremplie* et auto-injecteur prérempli à 140 mg/mL Minidoseur automatique avec cartouche préremplie à 120 mg/mL	Acide acétique glacial (acétate), eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80, proline

REPATHA est offert :

- dans un auto-injecteur prérempli à usage unique fait de verre de type I, contenant 1 mL de solution d'évolocumab (140 mg/mL) et muni d'une aiguille en acier inoxydable (140 mg/mL/auto-injecteur), dans un emballage contenant 1, 2 ou 3 auto-injecteurs préremplis;

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

- dans une cartouche préremplie à usage unique faite de résine Crystal Zenith[®], contenant 3,5 mL de solution d'évolocumab et emballée avec le dispositif d'administration, lequel est un dispositif d'injection compact, stérile, à usage unique, jetable et destiné à être employé uniquement avec la cartouche préremplie de 3,5 mL fournie (minidoseur automatique de 120 mg/mL); présenté dans un emballage contenant 1 dispositif d'administration et 1 cartouche;
- dans une seringue préremplie* à usage unique faite de verre de type I, contenant 1 mL de solution d'évolocumab (140 mg/mL) et munie d'une aiguille en acier inoxydable (140 mg/mL/seringue), dans un emballage contenant 1 seringue.

REPATHA est une solution stérile, limpide ou opalescente, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation et pratiquement libre de particules.

Chaque seringue préremplie* et chaque auto-injecteur prérempli de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab, de la proline, de l'acide acétique glacial, du polysorbate 80, de l'eau pour injection et de l'hydroxyde de sodium.

Chaque cartouche préremplie de 3,5 mL, fournie avec un minidoseur automatique, contient 420 mg d'évolocumab (120 mg/mL), de la proline, de l'acide acétique glacial, du polysorbate 80, de l'eau pour injection et de l'hydroxyde de sodium.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Traitement hypolipidémiant concomitant

Lorsque REPATHA est employé en association avec une statine ou un autre traitement hypolipidémiant (p. ex., l'ézétimibe), le prescripteur devrait consulter la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) des monographies respectives de ces produits.

Hypersensibilité chez les patients sensibles au latex

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie* et de l'auto-injecteur contient du caoutchouc naturel sec, un dérivé du latex. Cela pourrait provoquer une allergie chez les patients sensibles au latex. Le minidoseur automatique avec cartouche préremplie ne contient pas de caoutchouc naturel sec (voir la section 12, [INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

Troubles immunitaires

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., éruption cutanée, urticaire, œdème de Quincke) ont été signalées chez les patients traités par REPATHA, dont certaines qui ont mené à l'abandon du traitement. En cas d'apparition de signes ou de symptômes d'une réaction allergique grave, cesser le traitement par REPATHA et traiter conformément au traitement de référence; faire un suivi jusqu'à la disparition des signes et des symptômes (voir la section 8, [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de REPATHA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'ont pas fait l'objet d'études. Il faut faire preuve de prudence lors de l'usage de REPATHA chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Les effets de REPATHA chez les patients atteints d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) ou à risque de contracter une telle infection demeurent mal connus.

Fonctions rénales

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Il existe peu de données concernant l'utilisation de REPATHA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir la section 10, [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible au sujet de l'effet de REPATHA sur la fertilité chez l'humain. Pour plus d'information au sujet des études réalisées chez les animaux, voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude portant sur REPATHA n'a été réalisée chez les femmes enceintes et les données issues de l'utilisation clinique du produit sont très limitées.

Des études chez le singe ont révélé que l'évolocumab traverse la barrière placentaire. Les concentrations sériques du produit chez des singes naissants étaient comparables à celles mesurées chez la mère. Pour plus d'information au sujet des études réalisées chez les animaux, voir la section 16, [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain. On ne sait donc pas si REPATHA peut être nocif pour le fœtus quand il est administré à une femme enceinte. Chez les patients traités pour une hyperlipidémie primaire, REPATHA peut être administré seul ou en association avec d'autres traitements hypolipidémiants. Dans la monographie des statines, il est recommandé de cesser la statine en cas de grossesse; par conséquent, REPATHA devrait aussi être cessé (voir la section *Populations particulières* de la monographie de la statine). Dans le cas des patients traités pour une hypercholestérolémie familiale homozygote, REPATHA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si ses bienfaits potentiels justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par REPATHA ou leur professionnel de la santé sont invités à signaler la grossesse à Amgen au 1-866-502-6436.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant la présence ou l'absence de l'évolocumab dans le lait maternel humain, les effets du produit sur le nourrisson allaité ou ses effets sur la production de lait. Le risque encouru par le nouveau-né et le nourrisson allaités au sein ne peut donc pas être exclu. Il faut prendre en considération : le développement du nouveau-né et du nourrisson et les bienfaits de l'allaitement maternel sur sa santé; le besoin clinique de la mère

relativement à REPATHA; enfin, les effets indésirables potentiels de REPATHA ou du trouble maternel sous-jacent sur le nourrisson allaité au sein.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de REPATHA ont été établies chez les enfants de ≥ 10 ans atteints d'HFHe ou d'HFHo. Une étude clinique a été menée afin d'évaluer les effets du traitement par REPATHA auprès de 157 enfants de 10 à 17 ans atteints d'HFHe qui ont reçu au moins une dose de REPATHA ou d'un placebo. Aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité n'a été relevée, et les données relatives à l'innocuité chez cette population d'enfants cadraient généralement avec le profil d'innocuité établi du produit chez les adultes atteints d'HFHe.

Le traitement par REPATHA a été administré à 26 enfants de 11 à 17 ans atteints d'HFHo dans le cadre d'études cliniques. Les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité du produit chez les enfants cadraient généralement avec celles obtenues chez les adultes atteints d'HFHo. Les données concernant l'efficacité et l'innocuité de REPATHA chez les patients âgés de 10 ou 11 ans atteints d'HFHo sont limitées (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES, Hypercholestérolémie familiale homozygote \(HFHo\), Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude](#)).

REPATHA n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants de moins de 10 ans atteints d'HFHe ou d'HFHo, ni chez les enfants atteints d'autres types de dyslipidémies (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Des 18 546 patients traités par REPATHA dans le cadre des essais cliniques à double insu, 7 656 (41,3 %) avaient 65 ans ou plus, tandis que 1 500 (8,1 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité du produit n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de REPATHA a été évaluée chez environ 37 756 patients; 20 238 patients ont reçu REPATHA, ce qui représente 30 387 années-patients d'exposition à REPATHA. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu REPATHA, signalés chez plus de 2 % des patients et plus souvent que dans le groupe témoin, étaient la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures, la grippe et les réactions au point d'injection (douleur, érythème, ecchymose, enflure et hémorragie). Une éruption cutanée, l'urticaire, la dorsalgie, l'arthralgie et la nausée ont également été signalées.

Le profil d'innocuité de REPATHA chez les enfants concordait généralement avec le profil d'innocuité établi chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de

réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables signalés au cours de l'essai sur les résultats cardiovasculaires

Dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, mené à double insu et portant sur les résultats cardiovasculaires, 13 769 participants ont reçu au moins 1 dose de REPATHA et 13 756 ont reçu un placebo (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#), Prévention des événements cardiovasculaires). L'âge moyen était de 62,5 ans (min. et max. : 40 et 86 ans) et 45 % des patients avaient 65 ans ou plus. Vingt-cinq pour cent (25 %) étaient de sexe féminin, 85 % étaient des personnes blanches, 2 % étaient des personnes noires, 10 % étaient d'origine asiatique et 8 % étaient hispaniques. La durée moyenne de l'exposition à REPATHA ou au placebo a été de 24,1 mois; 91 % des patients ont été exposés durant au moins 12 mois, 54 % l'ont été durant au moins 24 mois et 5 %, durant au moins 36 mois.

En règle générale, le profil d'innocuité de REPATHA chez ces patients concordait avec le profil d'innocuité établi de REPATHA chez les patients atteints d'hyperlipidémie primaire ([Tableau 1](#), [Tableau 2](#)). Des événements indésirables graves ont été signalés par 25 % des patients ayant reçu REPATHA ou un placebo. Les événements indésirables ont mené à l'abandon du traitement par 4,4 % des patients du groupe REPATHA et 4,2 % des patients du groupe placebo. Parmi les effets indésirables fréquents (≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre groupe de traitement) figuraient le diabète sucré (REPATHA : 8,8 %; placebo : 8,2 %), la rhinopharyngite (REPATHA : 7,8 %; placebo : 7,4 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (REPATHA : 5,1 %; placebo : 4,8 %).

Parmi les 16 676 patients qui n'avaient pas le diabète sucré au début de l'étude, ce type de diabète s'est manifesté chez 8,1 % des patients du groupe REPATHA au cours de l'étude, comparativement à 7,7 % dans le groupe placebo.

Événements indésirables signalés au cours des essais de prolongation ouverts sur les résultats cardiovasculaires

Dans le cadre de deux études de prolongation multicentriques ouvertes comportant un seul groupe, 6 630 patients ont reçu au moins une dose de REPATHA (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#), Prévention des événements cardiovasculaires). Chez les patients qui ont reçu le placebo après la répartition aléatoire dans le cadre de l'essai principal sur les résultats cardiovasculaires, la durée maximale de l'exposition à REPATHA au cours des études de prolongation était de 5,3 ans (médiane [Q1 et Q3] : 5,0 ans [4,4 et 5,0 ans]). Chez les patients qui ont reçu REPATHA après la répartition aléatoire dans le cadre de l'essai principal sur les résultats cardiovasculaires, la durée maximale totale de l'exposition à REPATHA au cours de l'essai principal et des études de prolongation était de 8,4 ans (médiane [Q1 et Q3] : 7,0 ans [6,5 et 7,5 ans]).

Les types d'événements indésirables observés au cours des études de prolongation ainsi que leur fréquence concordaient généralement avec ceux des études antérieures sur REPATHA. Aucun nouveau risque lié à l'innocuité associé à REPATHA n'a été cerné d'après les résultats des études de prolongation, y compris chez les patients obtenant un taux de C-LDL $< 0,65$ mmol/L ou $< 1,03$ mmol/L.

Effets indésirables chez les patients ayant une hyperlipidémie primaire (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la MCVA)

Effets indésirables regroupés survenus lors de 7 essais contrôlés de 12 semaines

Dans le cadre de 7 essais contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines, menés à double insu après répartition aléatoire et dont les résultats ont été regroupés, 993 patients ont reçu 140 mg de REPATHA en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines et 1 059 autres ont reçu

420 mg de REPATHA par voie sous-cutanée 1 fois par mois. L'âge moyen était de 57 ans (min. et max. : 18 et 80 ans) et 29 % des patients avaient plus de 65 ans; 49 % étaient de sexe féminin, 85 % étaient des personnes blanches, 5 % étaient des personnes noires, 9 % étaient d'origine asiatique et 5 % étaient hispaniques. Les événements indésirables – selon la classification par appareil, système ou organe et par terme privilégié – qui se sont produits chez au moins 1 % des patients et plus souvent dans les groupes REPATHA (toutes les 2 semaines et 1 fois par mois) que dans les groupes placebo (toutes les 2 semaines et 1 fois par mois) lors des essais de 12 semaines contrôlés par placebo sont présentés au [Tableau 1](#).

Tableau 1. Événements indésirables signalés par ≥ 1 % des patients traités par REPATHA et plus souvent que dans le groupe placebo – selon la classification par appareil, système et organe et par terme privilégié – lors des essais de 12 semaines

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Tout placebo (N = 1 224) n (%)	Évolocumab par voie s.-c. 140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg 1 fois par mois (N = 2 052) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	15 (1,2)	36 (1,8)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Fatigue	12 (1,0)	33 (1,6)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	48 (3,9)	82 (4,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	24 (2,0)	43 (2,1)
Infection des voies urinaires	15 (1,2)	26 (1,3)
Grippe	13 (1,1)	25 (1,2)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention		
Contusion	6 (0,5)	21 (1,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	27 (2,2)	47 (2,3)
Arthralgie	19 (1,6)	37 (1,8)
Spasmes musculaires	15 (1,2)	27 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	8 (0,7)	25 (1,2)

Données groupées des études 20090158, 20101154, 20101155, 20110114, 20110115, 20110117 et 20110231.

N = nombre de sujets répartis aléatoirement et ayant reçu une dose selon l'ensemble d'analyse complet.

s.-c. = sous-cutanée

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 17.0

Effets indésirables survenus lors d'un essai contrôlé de 52 semaines

REPATHA a été évalué au cours d'un essai contrôlé de 52 semaines, à répartition aléatoire et à double insu, qui avait pour but de comparer REPATHA (420 mg 1 fois par mois; n = 599) avec un placebo (n = 302) chez des patients ayant une hyperlipidémie primaire et recevant un

traitement hypolipidémiant de fond. L'âge moyen était de 56 ans (min. et max. : 22 et 75 ans) et 23 % des patients avaient plus de 65 ans; 52 % étaient de sexe féminin, 80 % étaient des personnes blanches, 8 % étaient des personnes noires, 6 % étaient d'origine asiatique et 6 % étaient hispaniques. L'incidence globale des événements indésirables survenus en cours de traitement a été comparable dans les groupes traités 1 fois par mois : évolocumab (74,8 %), placebo (74,2 %). Des événements indésirables graves ont été signalés chez 33 sujets (5,5 % du groupe évolocumab 1 fois par mois et 13 sujets (4,3 %) du groupe placebo. Des effets indésirables survenus en cours de traitement et ayant mené à son abandon se sont produits chez 13 (2,2 %) contre 3 sujets (1,0 %) des groupes évolocumab et placebo (1 fois par mois), respectivement. Les événements indésirables signalés par au moins 2 % des patients traités par REPATHA et plus souvent que dans le groupe placebo sont présentés au [Tableau 2](#).

Tableau 2. Événements indésirables signalés par ≥ 2 % des patients traités par REPATHA et plus souvent que dans le groupe placebo – selon la classification par appareil, système ou organe et par terme privilégié – lors de l'essai de 52 semaines

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Placebo, voie s.-c., 1 fois par mois (N = 302) n (%)	Évolocumab 420 mg 1 fois par mois (N = 599) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	8 (2,6)	18 (3,0)
Douleur abdominale haute	2 (0,7)	13 (2,2)
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Érythème au point d'injection	6 (2,0)	16 (2,7)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	29 (9,6)	63 (10,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (6,3)	56 (9,3)
Grippe	19 (6,3)	45 (7,5)
Infection des voies urinaires	11 (3,6)	27 (4,5)
Sinusite	9 (3,0)	25 (4,2)
Gastro-entérite	6 (2,0)	18 (3,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	17 (5,6)	37 (6,2)
Myalgie	9 (3,0)	24 (4,0)
Douleur musculosquelettique	9 (3,0)	20 (3,3)
Arthrose	5 (1,7)	12 (2,0)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	11 (3,6)	24 (4,0)
Étourdissements	8 (2,6)	22 (3,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	11 (3,6)	27 (4,5)
Douleur oropharyngée	4 (1,3)	15 (2,5)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	Placebo, voie s.-c., 1 fois par mois (N = 302) n (%)	Évolocumab 420 mg 1 fois par mois (N = 599) n (%)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (2,3)	19 (3,2)

N = nombre de sujets répartis aléatoirement et ayant reçu une dose selon l'ensemble d'analyse complet; s.-c = sous-cutanée.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 17.0.

Chez la population atteinte d'hypercholestérolémie familiale homozygote, des événements indésirables sont apparus en cours de traitement chez 12 patients (36,4 %) du groupe évolocumab à 420 mg 1 fois par mois et 10 patients (62,5 %) du groupe placebo. Aucun effet indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement pendant les 12 semaines de l'étude.

Effets indésirables survenus au cours des essais contrôlés regroupés de phase II et de phase III

Réactions allergiques

Une hypersensibilité a été signalée chez 4,5 % et 3,9 % des patients ayant reçu REPATHA et le produit témoin, respectivement. Les réactions allergiques les plus fréquentes ont été l'éruption cutanée (1,3 % c. 1,2 % pour REPATHA et le produit témoin, respectivement), l'eczéma (0,6 % c. 0,4 %), l'érythème (0,3 % c. 0,3 %), et l'urticaire (0,3 % c. 0,2 %) (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités, Système immunitaire).

Réactions au point d'injection

Des réactions au point d'injection ont été signalées chez des patients traités par REPATHA (REPATHA : 2,2 %; produit témoin : 1,7 %). Les réactions au point d'injection les plus fréquentes étaient la douleur, l'ecchymose, l'érythème, l'enflure et l'hémorragie; la plupart d'entre elles étaient d'intensité légère. La proportion de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'une réaction locale au point d'injection a été de 0,1 % dans le groupe REPATHA et de 0,1 % dans le groupe témoin. En outre, la proportion de patients qui ont subi des réactions locales à répétition au point d'injection a été de 0,51 % dans le groupe REPATHA et de 0,37 % dans le groupe témoin.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Effets indésirables chez les enfants atteints d'HFHe

Lors d'un essai multicentrique à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo de 24 semaines, 157 enfants de 10 à 17 ans atteints d'HFHe ont reçu au moins une dose de REPATHA ou un placebo; 104 patients ont reçu REPATHA en injection sous-cutanée à raison de 420 mg 1 fois par mois (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)). L'âge moyen des sujets était de 13,7 ans (min. et max. : 10 et 17 ans); 56 % des sujets étaient de sexe féminin, 85 % étaient des personnes blanches, 1 % étaient des personnes noires, 1 % étaient d'origine asiatique et 13 %, d'autres origines; 8 % se disaient d'origine ethnique hispanique. De façon générale, le profil d'innocuité de REPATHA chez ces patients concordait avec le profil d'innocuité de REPATHA chez les adultes atteints d'HFHe. Les effets indésirables courants (survenus chez > 5 % des patients traités par REPATHA et plus fréquents chez ces derniers que dans le groupe placebo) comprenaient la rhinopharyngite (REPATHA : 11,5 %; placebo :

11,3 %), les céphalées (REPATHA : 10,6 %; placebo : 1,9 %), la douleur oropharyngée (REPATHA : 6,7 %; placebo : 0,0 %), la grippe (REPATHA : 5,8 %; placebo : 3,8 %) et l'infection des voies respiratoires supérieures (REPATHA : 5,8 %; placebo : 1,9 %).

Événements indésirables chez les enfants atteints d'HFHo au cours des études ouvertes

Deux études ouvertes ont été menées auprès de 26 enfants atteints d'HFHo qui ont reçu au moins une dose de REPATHA, ce qui représente une exposition cumulée de 62,2 années-patients. Lors de la première étude, des événements indésirables ont été signalés chez 7 des 12 enfants atteints d'HFHo, et aucun événement indésirable n'a entraîné l'abandon de REPATHA. Lors de la deuxième étude, des événements indésirables ont été signalés chez 12 des 14 enfants atteints d'HFHo, et un événement indésirable (éruption cutanée) a entraîné l'abandon de REPATHA. Le profil d'innocuité de REPATHA chez ces patients cadrait généralement avec le profil d'innocuité de REPATHA chez les adultes atteints d'HFHo.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu courants au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables précisés ci-dessous proviennent des résultats regroupés de l'essai de 52 semaines et de 7 essais de 12 semaines auxquels ont participé 2 651 patients traités par REPATHA, dont 557 qui y ont été exposés durant 6 mois et 404, durant 1 an. Les durées moyenne et médiane d'exposition à REPATHA ont été de 20 semaines et de 12 semaines, respectivement, pour l'ensemble des 8 essais.

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés chez < 1 % des patients selon les résultats groupés des 8 essais contrôlés.

TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE : *Anémie (placebo c. REPATHA : 0,1 % c. 0,6 %)*

TROUBLES CARDIAQUES : *Palpitations (placebo c. REPATHA : 0,3 % c. 0,7 %)*

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : *Douleur abdominale haute (placebo c. REPATHA : 0,6 % c. 0,8 %), dyspepsie (placebo c. REPATHA : 0,4 % c. 0,6 %), distension abdominale (placebo c. REPATHA : 0,4 % c. 0,5 %)*

TROUBLES GÉNÉRAUX ET ATTEINTES AU POINT D'ADMINISTRATION : *Douleur au point d'injection (placebo c. REPATHA : 0,6 % c. 0,9 %), œdème périphérique (placebo c. REPATHA : 0,7 % c. 0,8 %), allergie saisonnière (placebo c. REPATHA : 0,5 % c. 0,6 %)*

INFECTIONS ET INFESTATIONS : *Cystite (placebo c. REPATHA : 0,7 % c. 0,8 %)*

LÉSIONS, INTOXICATIONS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION : *Morsure d'arthropode (placebo c. REPATHA : 0,1 % c. 0,8 %)*

EXAMENS : *Hausse du taux sérique de créatine kinase (placebo c. REPATHA : 0,5 % c. 0,9 %)*

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : *Paresthésie (placebo c. REPATHA : 0,1 % c. 0,6 %)*

TROUBLES MUSCULOSQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF : *Arthrose (placebo c. REPATHA : 0,5 % c. 0,6 %), douleur thoracique musculosquelettique (placebo c. REPATHA : 0,4 % c. 0,5 %), tendinite (placebo c. REPATHA : 0,3 % c. 0,5 %)*

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : *Anxiété (placebo c. REPATHA : 0,2 % c. 0,5 %)*

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Le profil d'innocuité de REPATHA chez les enfants concordait généralement avec le profil d'innocuité établi chez les adultes.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des événements répertoriés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients qui ont reçu REPATHA après la commercialisation du médicament :

- Réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke
- Syndrome pseudogrippal
- Myalgie (s'accompagnant ou non de faiblesse musculaire)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été établie.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle sur les interactions médicament-médicament n'a été menée pour REPATHA.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions pharmacocinétiques entre les statines et REPATHA ont été évaluées dans le cadre des essais cliniques sur REPATHA. Une hausse d'environ 20 % de la clairance de REPATHA a été constatée chez les patients adultes qui ont pris une statine de façon concomitante. Cette clairance accrue, qui est due en partie à l'augmentation de la concentration de la PCSK9 par l'intermédiaire de la statine, n'a pas altéré les effets pharmacodynamiques de REPATHA sur les lipides. Aucun ajustement de la dose de la statine n'est nécessaire lors de sa prise concomitante avec REPATHA.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

REPATHA (évolocumab) est un anticorps monoclonal de type immunoglobuline G2 (IgG2) entièrement humain qui se lie à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 humaine (PCSK9). REPATHA se lie sélectivement et avec une forte affinité à la PCSK9 et empêche la PCSK9 circulante de se fixer aux récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) à la surface des cellules hépatiques, bloquant ainsi la dégradation des récepteurs des LDL par l'intermédiaire de la PCSK9. Par conséquent, le nombre de récepteurs des LDL prêts à éliminer les LDL augmente, ce qui se traduit par une réduction du C-LDL sérique.

10.2 Pharmacodynamie

REPATHA a procuré une réduction de la PCSK9 libre en fonction de la concentration. À la suite d'une injection sous-cutanée unique de REPATHA (140 mg ou 420 mg), une inhibition maximale de la PCSK9 libre en circulation s'est produite en 4 heures et elle a été suivie d'une réduction du taux de C-LDL, par rapport aux valeurs initiales, dont le nadir a été atteint les jours 14 et 21, respectivement. Les concentrations de la PCSK9 libre sont revenues aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement par REPATHA.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Après l'administration d'une dose unique de 140 mg ou de 420 mg de REPATHA par voie sous-cutanée (s.-c.), la durée médiane de la période précédant l'atteinte des concentrations sériques maximales (t_{max}) a été de 3 à 4 jours. Une augmentation supérieure à l'augmentation proportionnelle à la dose a été constatée : une multiplication de la dose par un facteur de 3 (en passant de 140 mg à 420 mg) a multiplié par 3,2 la concentration maximale de REPATHA (C_{max}) et par 4,9 l'exposition totale ($ASC_{(dern)}$). La biodisponibilité absolue de REPATHA après l'administration sous-cutanée était d'environ 72 %, selon l'analyse pharmacocinétique de la population.

Après l'administration de doses multiples de REPATHA par voie s.-c. (140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg 1 fois par mois), l'état d'équilibre a été atteint en 12 semaines; la concentration sérique minimale du produit avait été multipliée par un facteur de 2 ou 3 environ.

Après l'administration d'une dose unique de 420 mg de REPATHA par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen (É.-T.) a été estimé à 3,3 (0,5) L, ce qui semble indiquer que REPATHA a une distribution tissulaire limitée.

Métabolisme et excrétion

La dégradation de REPATHA en peptides de petite taille et en acides aminés est censée s'effectuer par l'intermédiaire de voies cataboliques. Deux mécanismes d'élimination de l'évolocumab ont été observés. À faible concentration, l'élimination se fait principalement par la liaison – jusqu'à saturation – à la PCSK9 cible, tandis qu'à concentration plus élevée, l'élimination de l'évolocumab se fait en grande partie par un mécanisme de clairance de l'immunoglobuline G endogène, un processus sans saturation.

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 420 mg de REPATHA, la clairance générale moyenne (É.-T.) a été estimée à 12 (2) mL/h. Les statines augmentent la clairance de REPATHA d'environ 20 %.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie efficace estimée de REPATHA administré par voie s.-c. était d'environ 11 jours pour la posologie de 140 mg toutes les 2 semaines et de 17 jours pour celle de 420 mg 1 fois par mois.

Populations particulières et états pathologiques

Des analyses pharmacocinétiques de population fondées sur des données recueillies auprès de 3 414 patients autorisent à penser que l'âge (de 18 à 80 ans), l'origine ethnique ou le sexe n'ont eu aucune répercussion importante sur la pharmacocinétique de REPATHA. Le poids corporel a eu un effet sur la pharmacocinétique de REPATHA, sans toutefois avoir de répercussions notables sur la baisse du taux de C-LDL. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie en fonction de ces critères démographiques.

- **Enfants atteints d'HFHe** (10 à 17 ans, n = 103)

Après l'administration de REPATHA par voie sous-cutanée à la dose de 420 mg 1 fois par mois, la concentration sérique minimale moyenne (É.-T.) était de 22,4 (14,7) mcg/mL après 12 semaines et de 25,8 (19,2) mcg/mL après 24 semaines.

- **Enfants atteints d'HFHo** (11 à 17 ans, n = 12)

Après l'administration de REPATHA par voie sous-cutanée à la dose de 420 mg 1 fois par mois, la concentration sérique minimale moyenne (É.-T.) était de 20,3 (14,6) mcg/mL après 12 semaines et de 17,6 (28,6) mcg/mL après 80 semaines.

- **Insuffisance hépatique**

Après l'administration d'une dose unique de 140 mg de REPATHA par voie sous-cutanée, l'exposition à REPATHA a été inférieure d'environ 40 à 50 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (N = 8), par rapport aux sujets en bonne santé. Par contre, la durée et l'importance de la réduction absolue du taux de C-LDL étaient similaires chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée et les sujets en bonne santé. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'ont pas fait l'objet d'études.

- **Insuffisance rénale**

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur les données groupées des essais cliniques sur REPATHA n'a pas montré de différence sur le plan de la pharmacocinétique entre les patients exempts d'insuffisance rénale et les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Par ailleurs, une étude portant sur l'administration d'une dose unique de 140 mg de REPATHA par voie sous-cutanée a été menée auprès de 6 patients ayant une fonction rénale normale (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 90 mL/min/1,73 m²), 6 patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) et 6 patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et soumis à l'hémodialyse. L'exposition moyenne à l'évolocumab, mesurée à l'aide de la C_{max}, était inférieure d'environ 30 % à 45 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et d'insuffisance rénale au stade terminal, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. La pharmacodynamique de REPATHA était comparable chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale au stade terminal et les patients

ayant une fonction rénale normale; en outre, il n'y a eu aucune différence d'importance clinique sur le plan de la réduction du C-LDL.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les seringues préremplies*, les auto-injecteurs préremplis et les minidoseurs automatiques avec cartouche préremplie REPATHA doivent être conservés au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans leur emballage d'origine. Si REPATHA est retiré du réfrigérateur, il doit être conservé à une température ambiante contrôlée maximale de 25 °C, dans l'emballage d'origine, et doit être utilisé dans les 30 jours.

Protéger de la lumière directe et des températures supérieures à 25 °C. Ne pas congeler. Ne pas agiter. Ne pas utiliser REPATHA au-delà de la date de péremption.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Toute portion inutilisée du médicament et tout déchet doivent être jetés conformément aux exigences locales.

Le capuchon de l'aiguille de la seringue préremplie* en verre et de l'auto-injecteur contient du caoutchouc naturel sec (un produit dérivé du latex) qui peut causer une réaction allergique chez les personnes sensibles au latex. Le minidoseur automatique avec cartouche préremplie ne contient pas de caoutchouc naturel sec (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : évolocumab

Nom chimique : anticorps monoclonal anti-PCSK9

Formule moléculaire et masse moléculaire : 144 kDa

Formule de structure : L'évolocumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2) constitué de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères de la sous-classe lambda. L'évolocumab contient 36 résidus de cystéine totale qui contribuent à des ponts disulfures tant intracaténaux qu'intercaténaux. Chaque chaîne lourde contient 441 acides aminés et 4 ponts disulfures intracaténaux. Chaque chaîne légère contient 215 acides aminés et 2 ponts disulfures intracaténaux. Chaque chaîne lourde contient un N-glycane à un site consensus de glycosylation au niveau de l'asparagine 291.

Propriétés physicochimiques : Repatha^{MD} est une solution stérile, limpide ou opalescente, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation et pratiquement libre de particules.

Caractéristiques du produit

REPATHA a une forte affinité de liaison pour la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). L'évolocumab est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Prévention des événements cardiovasculaires

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Tableau 3. Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients

Nom de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
FOURIER Résultats cardiovasculaires	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et fondée sur la survenue d'événements	REPATHA à 140 mg par voie s.-c. toutes les 2 semaines REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois Placebo par voie s.-c. toutes les 2 semaines Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois	27 564	62,5 (40-86)	Femmes : 24,6 %

L'étude sur les résultats cardiovasculaires (FOURIER) – une étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et fondée sur la survenue d'événements – avait

pour but d'évaluer les effets de REPATHA chez des adultes ayant une maladie cardiovasculaire établie (antécédents d'infarctus du myocarde, antécédents d'accident vasculaire cérébral [AVC] non hémorragique ou maladie artérielle périphérique symptomatique). Les patients admis à l'étude devaient présenter soit au moins 1 facteur de risque majeur additionnel (p. ex., diabète sucré, tabagisme actif quotidien, âge de 65 ans ou plus, infarctus du myocarde récent [au cours des 6 derniers mois]), soit au moins 2 facteurs de risque mineurs (p. ex., antécédents de revascularisation coronarienne, taux élevé de cholestérol non-HDL, syndrome métabolique). Pour être admissibles, les patients devaient recevoir un traitement de fond stable par une statine, d'intensité modérée ou élevée, au moment de la répartition aléatoire; ce traitement devait comporter une dose de statine efficace, c'est-à-dire au moins 20 mg d'atorvastatine par jour ou l'équivalent; en outre, lorsque la réglementation locale le permettait, un traitement hautement efficace par une statine (défini comme au moins 40 mg d'atorvastatine par jour ou l'équivalent) était recommandé. Les patients ayant une insuffisance cardiaque des classes III ou IV selon la NYHA ont été exclus de l'étude.

Au total, 27 564 adultes (REPATHA : 13 784; placebo : 13 780) ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1, puis ils ont reçu soit REPATHA (140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg 1 fois par mois) soit un placebo (toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois) par voie sous-cutanée; 86 % des sujets ont reçu le traitement toutes les 2 semaines tout au long de l'étude. La répartition aléatoire s'effectuait en strates selon le taux de C-LDL final de l'étude (< 2,2 mmol/L c. ≥ 2,2 mmol/L) et la région géographique (Europe, Amérique du Nord, Amérique latine et Asie-Pacifique).

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'hospitalisation due à une angine de poitrine instable, l'AVC ou la revascularisation coronarienne, selon la première de ces éventualités. Le principal paramètre d'évaluation secondaire était le temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC, selon la première de ces éventualités.

L'étude a pris fin après qu'au moins 1 630 patients ont subi un événement faisant partie du principal paramètre d'évaluation secondaire, que ce soit le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC. Les patients devaient se présenter à tous les rendez-vous prévus, indépendamment de leur adhésion au traitement par le produit à l'étude. La durée médiane du suivi a été de 26 mois. Globalement, 99,2 % des patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'essai ou jusqu'au décès.

L'âge moyen (É.-T.) au début de l'étude était de 63 (9) ans; 45 % des patients avaient au moins 65 ans et 25 % étaient de sexe féminin. Par ailleurs, 85 % des personnes participant à l'étude étaient blanches, 2 % étaient noires, 10 % étaient d'origine asiatique et 8 % se disaient d'origine hispanique. En ce qui concerne les diagnostics antérieurs de maladie cardiovasculaire : 81 % des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 19 % avaient des antécédents d'AVC non hémorragique et 13 % étaient atteints d'une maladie artérielle périphérique symptomatique. Les facteurs de risque additionnels sélectionnés présents au début de l'étude comprenaient : l'hypertension (80 %), le diabète sucré (1 % de type 1; 36 % de type 2), le tabagisme actuel quotidien (28 %), l'insuffisance cardiaque congestive des classes I ou II selon la NYHA (23 %) et un TFGe inférieur à 60 mL/min par 1,73 m² (6 %). La majorité des patients recevaient un traitement d'intensité élevée (69 %) ou modérée (30 %) par une statine au début de l'étude; 5 % prenaient également de l'ézétimibe. La plupart des patients prenaient au moins 1 autre médicament agissant sur le système cardiovasculaire, par exemple un antiplaquettaire (93 %), un bêtabloquant (76 %), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (56 %) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (23 %). Pendant le traitement de fond hypolipidémiant stable, le taux médian

(Q1 et Q3) de C-LDL au début de l'étude était de 2,4 (2,1 et 2,8) mmol/L; la moyenne (É.-T.) était de 2,5 (0,7) mmol/L.

Le programme FOURIER-OLE consistait en deux études de prolongation ouvertes visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement de longue durée par REPATHA chez des patients qui avaient terminé l'étude principale FOURIER. Tous les patients ont reçu REPATHA à la dose de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois pendant environ 5 ans.

Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence des événements indésirables. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comprenaient le pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale du taux de C-LDL lors de chaque visite prévue, de même que l'obtention d'un taux de C-LDL inférieur à 1,03 mmol/L lors de chaque visite prévue.

Résultats des études

Dans le cadre de l'étude FOURIER, REPATHA a procuré une réduction significative du risque de survenue d'un des événements du paramètre d'évaluation principal mixte (temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'AVC, l'hospitalisation due à une angine de poitrine instable ou la revascularisation coronarienne, selon la première de ces éventualités) et du principal paramètre d'évaluation secondaire mixte (temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC, selon la première de ces éventualités). Les courbes de Kaplan-Meier pour l'incidence cumulative du paramètre d'évaluation principal mixte et du principal paramètre d'évaluation secondaire mixte au fil du temps sont présentées ci-dessous à la [Figure 1](#) et à la [Figure 2](#).

Les résultats pour les paramètres d'efficacité principal et secondaires sont présentés au [Tableau 4](#).

Tableau 4. Comparaison des effets de REPATHA et du placebo chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie (FOURIER)

	Placebo (N = 13 780) n (%)	REPATHA (N = 13 784) n (%)	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> ^a
Paramètre d'évaluation principal				
Temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde, l'hospitalisation due à une angine de poitrine instable, l'AVC ou la revascularisation coronarienne, selon la première de ces éventualités	1 563 (11,34)	1 344 (9,75)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001
Principal paramètre d'évaluation secondaire				
Temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'AVC, selon la première de ces éventualités	1 013 (7,35)	816 (5,92)	0,80 (0,73, 0,88)	< 0,0001
Autres paramètres d'évaluation secondaires				
Temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire	240 (1,74)	251 (1,82)	1,05 (0,88, 1,25)	0,6188 ^b
Temps écoulé avant le décès, toutes causes confondues ^c	426 (3,09)	444 (3,22)	1,04 (0,91, 1,19)	
Temps écoulé avant le premier infarctus du myocarde fatal ou non fatal	639 (4,64)	468 (3,40)	0,73 (0,65, 0,82)	
Temps écoulé avant le premier AVC fatal ou non fatal	262 (1,90)	207 (1,50)	0,79 (0,66, 0,95)	
Temps écoulé avant la première revascularisation coronarienne	965 (7,00)	759 (5,51)	0,78 (0,71, 0,86)	
Temps écoulé avant la 1 ^{re} hospitalisation pour une angine de poitrine instable ^d	239 (1,73)	236 (1,71)	0,99 (0,82, 1,18)	

^a Test bilatéral de Mantel-Haenszel avec répartition aléatoire comportant des strates (en fonction du taux de C-LDL final et de la région géographique) données recueillies par SIRV (système interactif de reconnaissance vocale).

^b Basée sur la nature hiérarchique prédéfinie de l'analyse statistique pour l'ajustement en fonction de la multiplicité; l'analyse statistique n'a pas pu être effectuée pour les autres paramètres d'évaluation secondaires parce que le résultat pour le temps écoulé avant le décès d'origine cardiovasculaire n'a pas atteint le seuil de signification statistique.

^c Le temps écoulé avant le décès, toutes causes confondues, n'est pas un élément du paramètre d'évaluation principal mixte ni du principal paramètre d'évaluation secondaire mixte.

^d Pas un paramètre prédéfini; une analyse ponctuelle a été effectuée pour s'assurer qu'il y ait des résultats pour chaque composante individuelle du paramètre d'évaluation principal.

Figure 1. Estimations de l'incidence cumulative sur 3 ans pour le paramètre d'évaluation principal mixte

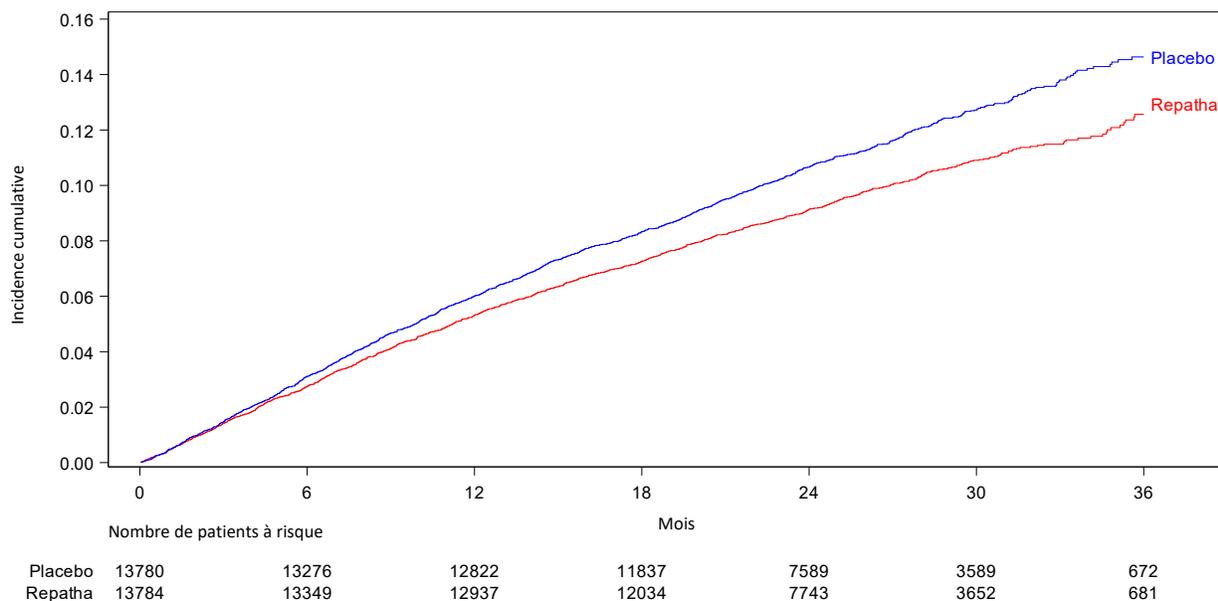
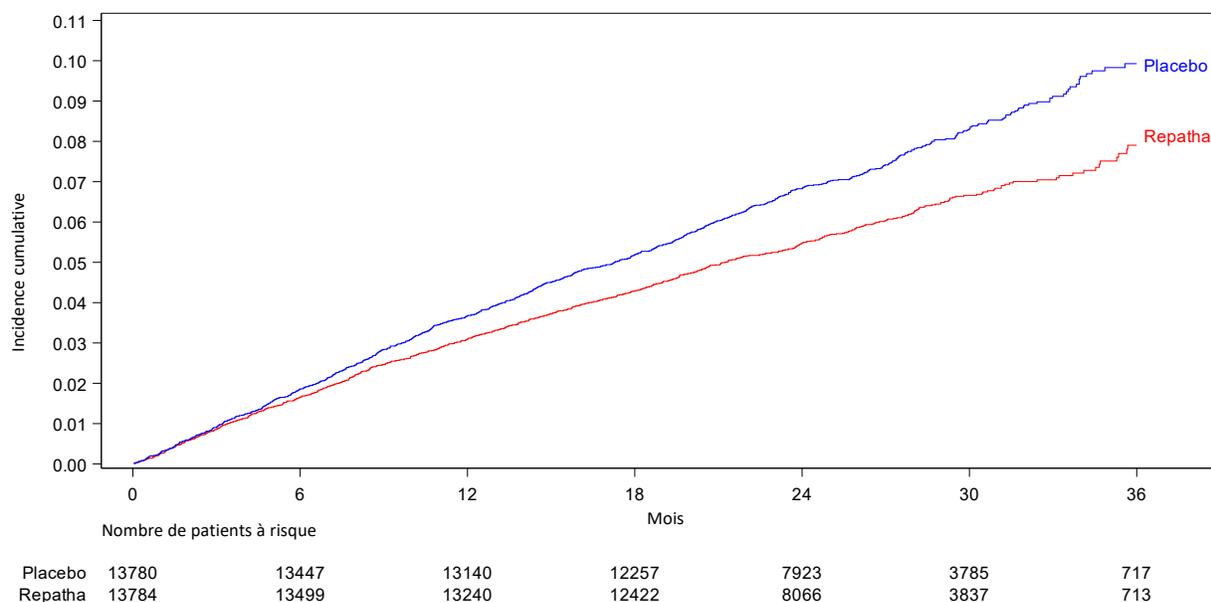


Figure 2. Estimations de l'incidence cumulative sur 3 ans pour le principal paramètre d'évaluation secondaire mixte



Le pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale lors de chaque mesure prévue du taux de C-LDL a été considéré comme un paramètre exploratoire de l'étude. À la 12^e semaine, la variation moyenne en pourcentage du taux de C-LDL par rapport à la valeur initiale, mesurée par la méthode des moindres carrés (MC), se situait à -2,42 % dans le groupe placebo et à -63,11 % dans le groupe REPATHA. Parmi les patients traités par REPATHA,

9 518 (69,1 %) ont obtenu au moins 1 fois un taux de C-LDL inférieur à 0,65 mmol/L. Le profil d'innocuité chez les patients traités par REPATHA dont le taux de C-LDL était inférieur à 0,65 mmol/L après le début de l'étude était comparable à celui constaté chez les patients traités par REPATHA qui avaient un taux de C-LDL supérieur après le début de l'étude, soit au moins 1 mmol/L.

Dans le cadre d'une sous-étude qui a porté sur 1 974 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie, admis à l'étude sur les résultats cardiovasculaires et exempts de déficit cognitif léger et de démence, REPATHA (n = 586) s'est avéré non inférieur au placebo (n = 618) sur le plan des résultats pour des domaines choisis des fonctions cognitives, évalués au moyen de tests neuropsychologiques au cours d'un suivi d'une durée médiane de 19 mois.

Dans le cadre des études du programme FOURIER-OLE, le pourcentage moyen de réduction du taux de C-LDL observé par rapport à la valeur initiale variait de 53,4 % à 67,2 %. La proportion de patients obtenant un taux de C-LDL inférieur à 1,03 mmol/L à la suite du traitement variait de 54,6 % à 76,1 %.

Hyperlipidémie primaire (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la MCVA)

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des patients

Nom de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
RUTHERFORD-2	Étude à double insu avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo	-REPATHA à 140 mg par voie s.-c. toutes les 2 semaines -REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois -Placebo par voie s.-c. toutes les 2 semaines -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois	329	51,2 (19-79)	Femmes : 42,2 %
LAPLACE-2 Traitement d'association	Étude à double insu avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et par l'ézétimibe, portant sur un traitement d'association	-REPATHA à 140 mg par voie s.-c. toutes les 2 semaines -REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois -Placebo par voie s.-c. toutes les 2 semaines -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois -Ézétimibe à 10 mg par voie orale 1 fois/jour	1896	59,8 (20-80)	Femmes : 45,8 %

Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des patients

Nom de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
DESCARTES Efficacité à long terme	Étude à double insu avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo de longue durée	-REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois	901	56,2 (25-75)	Femmes : 52,3 %
GAUSS-2 Intolérance aux statines	Étude à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par l'ézétimibe	-REPATHA à 140 mg par voie s.-c. toutes les 2 semaines -REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois -Placebo par voie orale 1 fois/jour -Placebo par voie s.-c. toutes les 2 semaines -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois -Ézétimibe à 10 mg par voie orale 1 fois/jour	307	61,5 (22-80)	Femmes : 45,9 %

s.-c. = sous-cutanée

L'étude RUTHERFORD-2 était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines qui avait pour but d'évaluer REPATHA chez 329 patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) et traités par une statine, avec ou sans autre traitement hypolipidémiant. Après la répartition aléatoire, les patients ont reçu REPATHA en injection sous-cutanée (140 mg toutes les 2 semaines ou 420 mg 1 fois par mois) ou un placebo. Le diagnostic d'HFHe a été établi selon les critères de Simon Broome (1991). Des patients admis à cette étude, 38 % avaient une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVA) cliniquement manifeste. Au début de l'étude, l'âge moyen était de 51 ans (min. et max. : 19 et 79 ans) et 15 % des patients avaient 65 ans ou plus; 42 % étaient de sexe féminin, 90 % étaient des personnes blanches, 5 % étaient d'origine asiatique et 1 % étaient des personnes noires. Le taux de C-LDL moyen au départ était de 4,0 mmol/L; 76 % des patients recevaient un traitement d'intensité élevée par une statine.

L'étude LAPLACE-2 était une étude multicentrique, internationale, à répartition aléatoire, contrôlée et menée à double insu. Après la répartition aléatoire initiale, les patients ont reçu un traitement particulier par une statine durant une période ouverte de stabilisation de la lipidémie de 4 semaines. Après une seconde répartition aléatoire, ils ont reçu une injection sous-cutanée de 140 mg de REPATHA toutes les 2 semaines, une injection sous-cutanée de 420 mg de REPATHA 1 fois par mois ou un placebo durant 12 semaines. Cette étude a porté sur 1 896 patients ayant une hyperlipidémie primaire (y compris 526 patients présentant une MCVA) qui ont reçu REPATHA ou un placebo en traitement d'appoint à une dose quotidienne d'une statine (10 mg ou 80 mg d'atorvastatine – avec ou sans 10 mg d'ézétimibe par jour –, 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine ou 40 mg de simvastatine). Au départ, l'âge moyen de ces patients était de 60 ans (min.-max. : 20-80 ans), 35 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus, 46 %

étaient de sexe féminin, 94 % étaient des personnes blanches, 4 % étaient des personnes noires, 1 % étaient d'origine asiatique et 5 % étaient hispaniques ou latino-américains. La valeur initiale du taux moyen de C-LDL, mesurée 4 semaines après le début du traitement de fond par la statine, était de 2,8 mmol/L (min.-max. : 2,3-3,2 mmol/L) pour l'ensemble des 5 groupes.

L'étude DESCARTES était une étude multicentrique internationale, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 52 semaines à laquelle ont participé 901 patients ayant une hyperlipidémie primaire (y compris 156 patients présentant une MCVA) qui ont reçu un traitement hypolipidémiant de fond selon leur risque CV sous-jacent. Les patients qui n'ont pas atteint le taux de C-LDL cible avec la prise de 80 mg d'atorvastatine ont également reçu 10 mg d'ézétimibe; leur taux de C-LDL était donc plus réfractaire au traitement. Une fois le taux de cholestérol stabilisé par le traitement de fond, les patients ont été répartis aléatoirement et ont ensuite également reçu un placebo ou REPATHA (420 mg par voie sous-cutanée 1 fois par mois). Au départ, l'âge moyen de ces patients était de 56 ans (min.-max. : 25-75 ans), 23 % d'entre eux avaient 65 ans ou plus, 52 % étaient de sexe féminin, 80 % étaient des personnes blanches, 8 % étaient des personnes noires, 6 % étaient d'origine asiatique et 6 % étaient hispaniques ou latino-américains. La valeur initiale du taux moyen de C-LDL, mesurée après la période de stabilisation par le traitement de fond, était de 2,6 mmol/L (min.-max. : 2,3-3,0 mmol/L) pour l'ensemble des groupes ayant reçu le traitement de fond.

L'étude GAUSS-2 était une étude multicentrique de 12 semaines, à répartition aléatoire, contrôlée par l'ézétimibe et menée à double insu à laquelle ont participé 307 patients qui avaient une hyperlipidémie primaire (y compris 117 patients présentant une MCVA) et qui avaient fait l'essai d'au moins 2 statines, mais avaient été dans l'impossibilité de poursuivre le traitement à la dose efficace la plus faible de ces statines en raison d'une myalgie, d'une myosite ou d'une rhabdomyolyse intolérable (la situation étant revenue à la normale après l'interruption des statines ou la réduction de la dose). Après la répartition entre les groupes, les patients ont reçu, pendant 12 semaines, une injection sous-cutanée de 140 mg de REPATHA toutes les 2 semaines, une injection sous-cutanée de 420 mg de REPATHA 1 fois par mois ou encore un placebo toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois, avec 10 mg d'ézétimibe par jour. Au départ, 55 patients recevaient un traitement par une statine, l'âge moyen était de 62 ans (min.-max. : 22-80 ans), 41 % des patients avaient 65 ans ou plus, 46 % étaient de sexe féminin, 94 % étaient des personnes blanches, 2 % étaient des personnes noires, 3 % étaient d'origine asiatique et 2,3 % étaient hispaniques ou latino-américains. La valeur initiale du taux moyen de C-LDL était de 5,0 mmol/L.

Résultats des études

Dans l'étude RUTHERFORD-2, les différences entre les groupes REPATHA et placebo quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 ont été de -61 % (IC à 95 % : -67 %, -55 %; $p < 0,0001$) et de -60 % (IC à 95 % : -68 %, -53 %; $p < 0,0001$) pour les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines et de 420 mg 1 fois par mois, respectivement. Pour des résultats plus détaillés, voir le [Tableau 6](#).

Tableau 6. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une HFHe (variation moyenne en % entre le début de l'étude et la semaine 12 dans l'étude RUTHERFORD-2)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Placebo toutes les 2 semaines (n = 54)	-2	-1	-1	-2
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 110)	-63	-56	-50	-43
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-61* (-67, -55)	-55* (-60, -49)	-49* (-55, -44)	-41 (-45, -36)
Placebo 1 fois par mois (n = 55)	4	5	5	3
REPATHA à 420 mg 1 fois/mois [†] (n = 110)	-57	-50	-45	-37
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-60* (-68, -53)	-55* (-62, -48)	-49* (-56, -43)	-40 (-46, -34)

^a Taux de C-LDL calculé

Les estimations sont les moyennes des moindres carrés provenant d'un modèle de mesures répétées; les covariables comprenaient le groupe de traitement, le facteur de stratification, la visite planifiée et l'interaction entre le traitement et la visite planifiée.

Les statistiques inférentielles pour le cholestérol total ne sont pas présentées puisqu'il s'agissait d'un paramètre exploratoire.

* $p < 0,0001$ par rapport au placebo; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres principaux et secondaires.

[†] Les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois procurent des réductions semblables du taux de C-LDL.

Dans l'étude LAPLACE-2, la différence globale entre REPATHA et le placebo quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 a été de -73 % (IC à 95 % : -77 %, -70 %; $p < 0,0001$) et de -64 % (IC à 95 % : -69 %, -60 %; $p < 0,0001$) pour les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines et de 420 mg 1 fois par mois, respectivement. Les différences entre les groupes REPATHA et ézétimibe quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 ont été de -45 % (IC à 95 % : -51 %, -40 %; $p < 0,0001$) et de -42 % (IC à 95 % : -48 %, -37 %; $p < 0,0001$) pour les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines et de 420 mg 1 fois par mois, respectivement. Pour consulter les résultats individuels, voir le [Tableau 7](#).

Tableau 7. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une hyperlipidémie primaire et recevant 10 mg ou 80 mg d'atorvastatine avec ou sans 10 mg d'ézétimibe par jour, 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine ou encore 40 mg de simvastatine (variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 12 dans l'étude LAPLACE-2)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Traitement de fond par l'atorvastatine à 10 mg				
Toutes les 2 semaines				
Placebo toutes les 2 semaines (n = 56)	10	8	8	6
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 56)	-21	-18	-16	-14
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 110)	-65	-53	-51	-37
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-74* (-81, -68)	-62* (-67, -56)	-59* (-64, -54)	-43 (-47, -38)
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-44** (-50, -37)	-35** (-41, -29)	-35** (-40, -30)	-23 (-27, -18)
1 fois par mois				
Placebo 1 fois par mois (n = 55)	1	2	0	1
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 55)	-17	-15	-11	-11
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 110)	-60	-53	-47	-37
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-61* (-68, -54)	-55* (-61, -48)	-47* (-53, -42)	-38 (-43, -33)
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-43** (-50, -36)	-38** (-44, -31)	-36** (-42, -30)	-25 (-30, -21)
Traitement de fond par l'atorvastatine à 80 mg				
Toutes les 2 semaines				
Placebo toutes les 2 semaines (n = 55)	15	12	12	9
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 56)	-15	-14	-12	-10
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 109)	-65	-55	-50	-36
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-80* (-91, -68)	-67* (-76, -57)	-61* (-69, -54)	-46 (-53, -39)
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-50** (-61, -39)	-41** (-50, -31)	-37** (-45, -30)	-26 (-33, -20)

Tableau 7. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une hyperlipidémie primaire et recevant 10 mg ou 80 mg d'atorvastatine avec ou sans 10 mg d'ézétimibe par jour, 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine ou encore 40 mg de simvastatine (variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 12 dans l'étude LAPLACE-2)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
1 fois par mois				
Placebo 1 fois par mois (n = 55)	12	10	7	6
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 54)	-21	-17	-12	-12
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 110)	-62	-50	-46	-33
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-74* (-84, -65)	-60* (-68, -52)	-53* (-61, -45)	-39 (-45, -33)
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-41** (-51, -32)	-33** (-41, -24)	-34** (-42, -26)	-20 (-26, -14)
Traitement de fond par la rosuvastatine à 5 mg				
Toutes les 2 semaines				
Placebo toutes les 2 semaines (n = 58)	8	8	6	6
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 113)	-63	-52	-50	-36
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-71* (-78, -64)	-60* (-66, -54)	-57* (-62, -51)	-43 (-47, -39)
1 fois par mois				
Placebo 1 fois par mois (n = 57)	5	6	5	3
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 115)	-61	-52	-49	-36
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-66* (-72, -59)	-57* (-63, -52)	-53* (-58, -48)	-39 (-44, -35)
Traitement de fond par la rosuvastatine à 40 mg				
Toutes les 2 semaines				
Placebo toutes les 2 semaines (n = 56)	10	9	5	4
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 111)	-62	-51	-46	-33
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-71* (-80, -63)	-60* (-67, -52)	-51* (-57, -44)	-38 (-42, -33)
1 fois par mois				
Placebo 1 fois par mois (n = 55)	3	3	3	1
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 112)	-56	-46	-44	-30
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-59* (-69, -48)	-50* (-58, -41)	-47* (-54, -39)	-31 (-37, -25)

Tableau 7. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une hyperlipidémie primaire et recevant 10 mg ou 80 mg d'atorvastatine avec ou sans 10 mg d'ézétimibe par jour, 5 mg ou 40 mg de rosuvastatine ou encore 40 mg de simvastatine (variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 12 dans l'étude LAPLACE-2)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Traitement de fond par la simvastatine à 40 mg				
Toutes les 2 semaines				
Placebo toutes les 2 semaines (n = 56)	5	2	0	0
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 112)	-69	-59	-56	-42
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-74* (-80, -67)	-61* (-67, -55)	-56* (-61, -51)	-42 (-47, -38)
1 fois par mois				
Placebo 1 fois par mois (n = 55)	3	6	4	1
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 115)	-59	-51	-49	-36
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-62* (-71, -52)	-57* (-65, -49)	-53* (-59, -46)	-37 (-43, -31)

^a Taux de C-LDL calculé

Les estimations sont les moyennes des moindres carrés provenant d'un modèle de mesures répétées; les covariables comprenaient le groupe de traitement, le facteur de stratification, la visite planifiée et l'interaction entre le traitement et la visite planifiée.

Les statistiques inférentielles pour le cholestérol total ne sont pas présentées puisqu'il s'agissait d'un paramètre exploratoire.

* $p < 0,0001$ par rapport au placebo; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres primaires et secondaires.

[†] Les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois procurent des réductions semblables du taux de C-LDL.

** $p < 0,0001$ par rapport à l'ézétimibe; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres primaires et secondaires.

Dans l'étude DESCARTES, chez les patients ayant une hyperlipidémie primaire qui étaient traités seulement par un régime hypocholestérolémiant ou qui étaient traités par l'atorvastatine, avec ou sans ézétimibe, en plus d'un régime hypocholestérolémiant, la différence globale entre REPATHA (420 mg 1 fois par mois) et le placebo quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 52 a été de -59 % (IC à 95 % : -64 %, -55 %; $p < 0,0001$). Pour consulter les résultats individuels, voir le [Tableau 8](#).

Tableau 8. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une hyperlipidémie primaire et traités seulement par un régime hypocholestérolémiant ou par 10 mg ou 80 mg d'atorvastatine, avec ou sans 10 mg d'ézétimibe par jour, en plus d'un régime hypocholestérolémiant (variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 52 dans l'étude DESCARTES)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Régime hypocholestérolémiant seul				
Placebo 1 fois par mois (n = 37)	11	9	0	5
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 74)	-53	-45	-43	-31
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-64* (-72, -55)	-54* (-62, -47)	-43* (-50, -36)	-36* (-42, -31)
Traitement de fond par l'atorvastatine à 10 mg et un régime hypocholestérolémiant				
Placebo 1 fois par mois (n = 129)	8	9	3	5
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 254)	-56	-46	-45	-30
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-64* (-70, -59)	-55* (-59, -50)	-48* (-52, -43)	-35* (-39, -32)
Traitement de fond par l'atorvastatine à 80 mg et un régime hypocholestérolémiant				
Placebo 1 fois par mois (n = 73)	11	12	5	8
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 145)	-47	-38	-39	-25
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-58* (-69, -46)	-50* (-60, -39)	-45* (-53, -36)	-33* (-40, -26)
Traitement de fond par l'atorvastatine à 80 mg, l'ézétimibe à 10 mg et un régime hypocholestérolémiant				
Placebo 1 fois par mois (n = 63)	3	2	1	2
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 126)	-46	-39	-37	-27
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-49* (-60, -38)	-41* (-51, -31)	-38* (-46, -29)	-29* (-36, -22)

^a Taux de C-LDL calculé

Les estimations sont les moyennes des moindres carrés provenant d'un modèle de mesures répétées; les covariables comprenaient le groupe de traitement, le facteur de stratification, la visite planifiée et l'interaction entre le traitement et la visite planifiée.

* $p < 0,0001$ par rapport au placebo; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres principaux et secondaires.

Dans l'étude GAUSS-2, les différences entre les groupes REPATHA et ézétimibe quant au pourcentage moyen de variation du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 ont été de -39 % (IC à 95 % : -45 %, -34 %; $p < 0,0001$) et de -38 % (IC à 95 % : -43 %, -33 %; $p < 0,0001$) pour les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines et de 420 mg 1 fois par mois, respectivement. Les résultats détaillés sont présentés au [Tableau 9](#).

Tableau 9. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients adultes ayant une hyperlipidémie primaire (variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 12, par rapport à l'ézétimibe dans l'étude GAUSS-2)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Toutes les 2 semaines				
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 51)	-18	-17	-13	-13
REPATHA à 140 mg toutes les 2 semaines [†] (n = 103)	-57	-49	-46	-38
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-39** (-45, -34)	-32** (-37, -27)	-33** (-38, -28)	-25 (-29, -21)
1 fois par mois				
Ézétimibe à 10 mg par jour (n = 51)	-15	-13	-10	-11
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois [†] (n = 102)	-53	-46	-43	-36
Différence moyenne entre REPATHA et l'ézétimibe (IC à 95 %)	-38** (-43, -33)	-33** (-37, -29)	-33** (-38, -28)	-25 (-29, -22)

^a Taux de C-LDL calculé

Les estimations sont les moyennes des moindres carrés provenant d'un modèle de mesures répétées; les covariables comprenaient le groupe de traitement, le facteur de stratification, la visite planifiée et l'interaction entre le traitement et la visite planifiée.

Les statistiques inférentielles pour le cholestérol total ne sont pas présentées puisqu'il s'agissait d'un paramètre exploratoire.

[†] Les posologies de 140 mg toutes les 2 semaines et de 420 mg 1 fois par mois procurent des réductions semblables du taux de C-LDL.

** $p < 0,0001$ par rapport à l'ézétimibe; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres primaires et secondaires.

Phase aiguë du syndrome coronarien aigu (SCA)

Effet sur le taux de C-LDL au cours de la phase aiguë du SCA

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'étude EVOPACS était une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo d'une durée de 8 semaines qui a été menée dans un seul pays auprès de 308 patients admis dans un centre hospitalier au cours des 24 à 72 heures suivant l'apparition d'un syndrome coronarien aigu. Parmi les patients admissibles, 57 (19 %) étaient des femmes; l'âge moyen des patients était de 60,8 ans (É.-T. : 11,3 ans).

Si les patients ne recevaient pas de traitement par une statine avant la sélection, un traitement par l'atorvastatine était amorcé à la dose de 40 mg une fois par jour. S'ils recevaient un traitement par une autre statine, ce dernier était interrompu et un traitement par l'atorvastatine était amorcé à la dose de 40 mg une fois par jour. La plupart des sujets (241 [78 %]) ne recevaient pas un traitement stable par une statine depuis au moins 4 semaines avant la sélection, et la plupart (235 [76 %]) ne prenaient aucune statine au début de l'étude. À la 4^e semaine, 281 sujets (97 %) recevaient un traitement d'intensité élevée par une statine.

Résultats de l'étude

Les valeurs initiales en ce qui concerne le taux de C-LDL étaient de 3,61 mmol/L dans le groupe évolocumab et atorvastatine, et de 3,42 mmol/L dans le groupe placebo et atorvastatine. À la 8^e semaine, les taux de C-LDL étaient de 0,79 mmol/L dans le groupe évolocumab et atorvastatine, et de 2,06 mmol/L dans le groupe placebo et atorvastatine. L'objectif principal de l'étude a été atteint, c'est-à-dire que l'administration de REPATHA à la dose de 420 mg 1 fois par mois a entraîné une réduction significative du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la 8^e semaine, comparativement au placebo ($p < 0,001$). La réduction moyenne (É.-T.) du taux de C-LDL calculé à la 8^e semaine, par rapport à la valeur initiale, était de 77,1 % (15,8 %) dans le groupe évolocumab et atorvastatine, et de 35,4 % (26,6 %) dans le groupe placebo et atorvastatine, la différence moyenne entre les traitements selon la méthode des moindres carrés s'établissant à 40,7 % (IC à 95 % : 36,2 %, 45,2 %). Les réductions du taux de C-LDL observées au cours de cette étude concordaient avec celles observées dans le cadre des études antérieures, lors de l'ajout de l'évolocumab à un traitement hypolipidémiant stable.

Les effets de l'évolocumab chez cette population de patients cadraient avec les effets observés lors des études antérieures, dans le cadre du programme de développement clinique de l'évolocumab, et aucune nouvelle préoccupation relative à l'innocuité du médicament n'a été soulevée.

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) chez les enfants (de 10 à 17 ans)

Effet de REPATHA sur le taux de C-LDL chez les enfants atteints d'HFHe

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 10. Résumé de la conception de l'essai et des caractéristiques démographiques des patients

Nom de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min., max.)	Sexe
HAUSER-RCT	Étude multicentrique, à double insu d'une durée de 24 semaines, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par placebo	-REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois	157	13,7 (10, 17)	Filles : 56,1 %

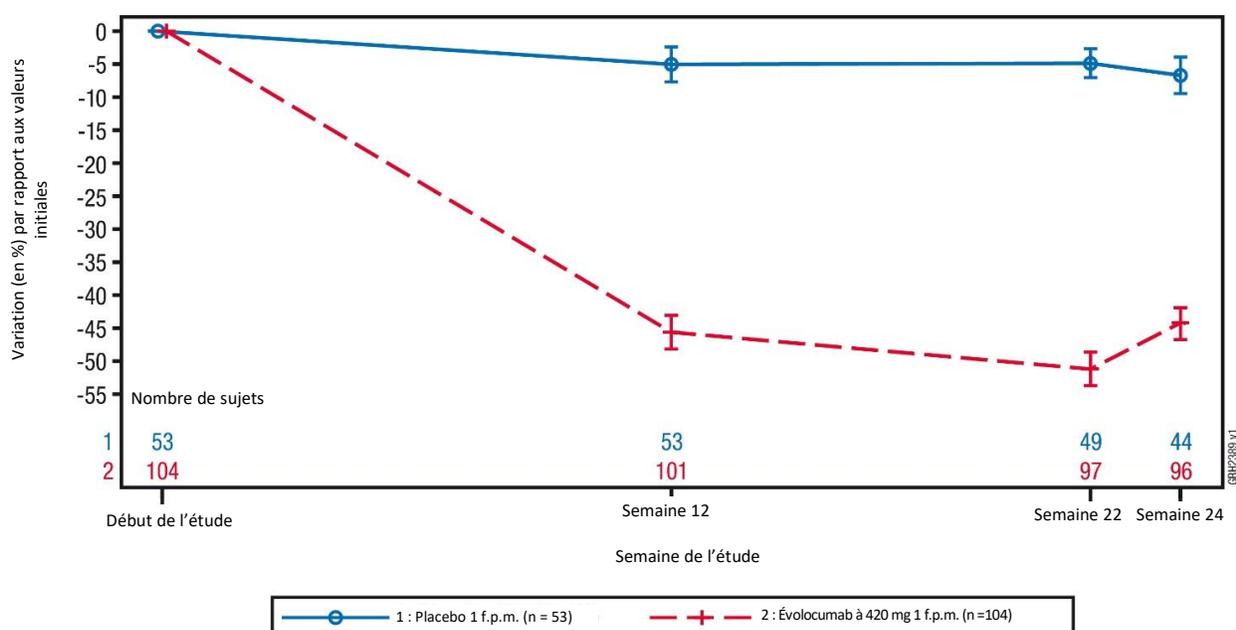
L'étude HAUSER-RCT était une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines qui a été menée auprès de 157 patients âgés de 10 à 17 ans atteints d'HFHe. Le diagnostic d'HFHe était établi en fonction de critères diagnostiques (Simon Broome Register Group [1991], Dutch Lipid Clinic Network [1999], MEDPED [1993]) ou au moyen d'analyses génétiques. Les patients devaient suivre un régime alimentaire faible en matières grasses et recevoir un traitement hypolipidémiant de fond optimal (statine, avec ou sans ézetimibe). Les patients ont fait l'objet d'une répartition aléatoire selon un rapport de 2:1 afin de recevoir Repatha (420 mg d'évolocumab 1 fois par mois par injection sous-cutanée; n = 104) ou un placebo (n = 53) pendant 24 semaines. L'âge moyen des patients était de 14 ans (min. et max. : 10 et 17 ans); 56,1 % étaient de sexe féminin; 85 % étaient des personnes blanches, 1 % étaient des

personnes noires, 1 % étaient d'origine asiatique, et 8 % étaient d'origine ethnique hispanique ou latino-américaine. Le taux de C-LDL moyen au départ était de 4,77 mmol/L.

Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude HAUSER-RCT, menée chez des enfants de 10 à 17 ans atteints d'HFHe, a été atteint; la différence entre REPATHA et le placebo pour ce qui est de la variation moyenne en pourcentage, entre le début de l'étude et la semaine 24, du taux de C-LDL était de -38 % (IC à 95 % : -46 %, -31 %). Des résultats supplémentaires sont présentés à la Figure 3 et au Tableau 11.

Figure 3. Effet de REPATHA sur le C-LDL calculé chez les enfants atteints d'HFHe – variation moyenne en % après le début de l'étude selon les visites planifiées et le groupe de traitement (étude HAUSER-RCT)



f.p.m. = fois par mois

N = nombre de patients répartis aléatoirement et ayant reçu le médicament à l'étude selon l'ensemble d'analyse complet.

Les lignes verticales représentent l'erreur type autour de la moyenne. Le graphique illustre les données obtenues par observation; aucune imputation n'a été faite pour les valeurs manquantes.

Tableau 11. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les enfants ayant une HFHe (variation moyenne en % entre le début de l'étude et la semaine 24 dans l'étude HAUSER-RCT)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Placebo 1 fois par mois (n = 53)	-6	-6	-2	-5
Variation en % par rapport aux valeurs initiales				
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 104)	-44	-41	-35	-32
Variation en % par rapport aux valeurs initiales				
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo pour la variation en % (IC à 95 %)	-38 (-45, -31)	-35 (-42, -28)	-32 (-39, -26)	-27 (-32, -21)

^a Taux de C-LDL calculé

$p < 0,0001$ dans tous les cas (valeurs ajustées)

IC = intervalle de confiance; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de basse densité; C-HDL = cholestérol des lipoprotéines de haute densité; Apo B = apolipoprotéine B

n = nombre de patients répartis aléatoirement et ayant reçu le médicament à l'étude selon l'ensemble d'analyse complet

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)

Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

Tableau 12. Résumé de la conception des essais et des caractéristiques démographiques des patients

Nom de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min., max.)	Sexe
TESLA	Étude à double insu d'une durée de 12 semaines, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo	-REPATHA à 420 mg 1 fois/mois -Placebo par voie s.-c. 1 fois/mois	49	34,3 (13, 57)	Femmes : 25 %
TAUSSIG	Étude de prolongation multicentrique et ouverte d'une durée de 5 ans	-REPATHA à 420 mg 1 fois/mois -REPATHA à 420 mg toutes les 2 semaines	300 (enfants : 14, adultes : 286)	47,5 (13, 78)	Femmes : 44 %
HAUSER-OLE	Étude multicentrique ouverte, comportant un seul groupe, d'une durée de 80 semaines, toujours en cours	-REPATHA à 420 mg par voie s.-c. 1 fois/mois	12 (enfants atteints d'HFHo)	12,4 (11, 17)	Filles : 16,7 %

s.-c. : sous-cutanée

Le volet B de l'étude TESLA était une étude multicentrique à répartition aléatoire de 12 semaines, contrôlée par placebo et menée à double insu, à laquelle ont participé 49 patients atteints d'HFHo (sans traitement par aphérèse des lipides), dont 33 ont reçu REPATHA à 420 mg 1 fois par mois et 16 ont reçu un placebo en traitement d'appoint à d'autres traitements hypolipémiants (p. ex., statine, ézétimibe, chélateur des acides biliaires). Au début de l'étude, l'âge moyen était de 31 ans, 49 % des participants étaient de sexe féminin, 90 % étaient des personnes blanches, 4 % étaient d'origine asiatique et 6 %, d'autres origines. Dix adolescents (âgés de 13 à 17 ans) ont pris part à l'étude et 7 d'entre eux ont reçu REPATHA.

Au début de l'étude, le taux moyen de C-LDL était de 9,0 mmol/L; tous les patients prenaient une statine, et 92 % prenaient l'ézétimibe. Le diagnostic d'HFHo était fondé soit sur la confirmation génétique, soit sur les antécédents cliniques d'un taux de C-LDL > 12,9 mmol/L sans traitement et accompagné soit de xanthomes avant l'âge de 10 ans soit de signes d'une HFHe chez les 2 parents. Vingt-quatre participants (49 %) avaient des anomalies génétiques homozygotes, 24 (49 %) avaient des anomalies génétiques hétérozygotes composites et 1 avait des anomalies génétiques hétérozygotes. Dans 96 % des cas, le gène touché était celui du récepteur des lipoprotéines de basse densité (*LDLR*). Le paramètre d'évaluation principal était la variation du taux de C-LDL (en pourcentage) entre le début de l'étude et la semaine 12.

L'étude TAUSSIG, une étude de prolongation de 5 ans, multicentrique et ouverte, avait pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de REPATHA chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) grave, y compris une HFHo, qui ont reçu REPATHA en traitement d'appoint à d'autres traitements hypolipémiants. Au total, 106 patients atteints d'HFHo (34 soumis à l'aphérèse et 72 sans aphérèse) ont été admis à l'étude TAUSSIG. Tous

les participants à cette étude ont d'abord été traités par REPATHA à 420 mg 1 fois par mois, à l'exception de ceux qui étaient soumis à l'aphérèse des lipides au moment de l'admission à l'étude, qui ont d'abord reçu REPATHA à raison de 420 mg toutes les 2 semaines. Dans le cas des patients sans aphérèse, la fréquence d'administration pouvait être augmentée à 420 mg toutes les 2 semaines, selon le taux de C-LDL et la concentration de la PCSK9. Des 72 patients sans aphérèse de l'étude TAUSSIG qui présentaient une HFHo (et qui ont d'abord reçu 420 mg 1 fois par mois), 53 ont pu augmenter la fréquence et passer à 420 mg toutes les 2 semaines; 48 de ces 53 patients ont reçu un traitement d'au moins 12 semaines à ces 2 posologies. Le diagnostic d'HFHo était fondé soit sur la confirmation génétique, soit sur les antécédents cliniques d'un taux de C-LDL > 13,0 mmol/L sans traitement et accompagné soit de xanthomes avant l'âge de 10 ans soit de signes d'une HFHe chez les 2 parents. L'analyse statistique des données sur l'efficacité de cette étude est de nature descriptive, et aucune hypothèse n'a été testée.

L'étude HAUSER-OLE était une étude multicentrique ouverte, comportant un seul groupe de traitement, d'une durée de 80 semaines menée afin d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de REPATHA pour la réduction du taux de C-LDL, et dont le protocole prévoyait l'admission de patients de 10 ans à moins de 18 ans atteints d'HFHo. Le diagnostic d'HFHo était fondé sur la confirmation génétique dans tous les cas. Les patients suivaient un régime alimentaire faible en matières grasses et recevaient un traitement hypolipidémiant de fond (atorvastatine ou rosuvastatine, avec ou sans ézétimibe). Aucun patient n'était soumis à l'aphérèse des lipides. Au total, 12 patients ont reçu REPATHA en injection sous-cutanée à raison de 420 mg 1 fois par mois. L'âge moyen des patients était de 12 ans (min. et max. : 11 et 17 ans), ce qui comprend 6 patients de 10 ou 11 ans; 83 % étaient de sexe masculin; 75 % étaient des personnes blanches, 17 % étaient d'origine asiatique et 8 % étaient d'autres origines. Le taux de C-LDL médian au départ était de 10,3 mmol/L.

Résultats des études

Au cours du volet B de l'étude TESLA, REPATHA à 420 mg 1 fois par mois a procuré une réduction significative des taux de C-LDL à la semaine 12, comparativement au placebo; la variation moyenne en pourcentage entre le début de l'étude et la semaine 12 a été de -32 % (IC à 95 % : -45 %, -19 %; $p < 0,001$). Pour des résultats plus détaillés, voir le [Tableau 13](#).

Tableau 13. Effet de REPATHA sur les paramètres lipidiques chez les patients ayant une HFHo (variation moyenne en % entre le début de l'étude et la semaine 12 dans l'étude TESLA)

Groupe de traitement	C-LDL ^a	C non-HDL	Apo B	Cholestérol total
Placebo 1 fois par mois (n = 16)	9	8	4	8
REPATHA à 420 mg 1 fois par mois (n = 33)	-23	-22	-19	-19
Différence moyenne entre REPATHA et le placebo (IC à 95 %)	-32* (-45, -19)	-30 (-42, -18)	-23* (-35, -11)	-27 (-38, -16)

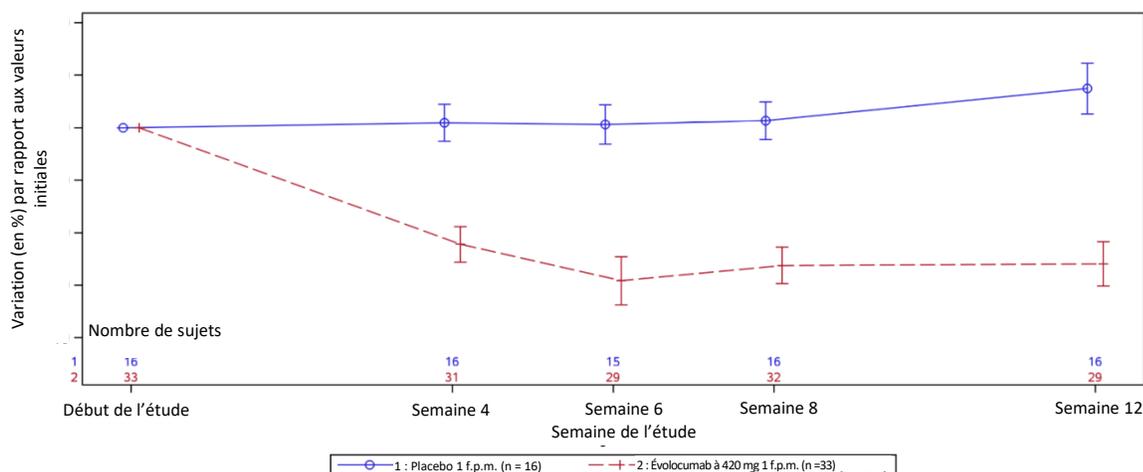
^a Taux de C-LDL calculé

Les estimations sont les moyennes des moindres carrés provenant d'un modèle de mesures répétées; les covariables comprenaient le groupe de traitement, le taux de C-LDL à la sélection, la visite planifiée et l'interaction entre le traitement et la visite planifiée.

Les statistiques inférentielles pour le C non-HDL et le cholestérol total ne sont pas présentées puisqu'il s'agissait de paramètres exploratoires.

* $p < 0,001$ par rapport au placebo; l'erreur de type I était contrôlée pour tous les paramètres principaux et secondaires.

Figure 4. Effet de REPATHA sur le C-LDL chez les patients ayant une HFHo – Variation moyenne en % après le début de l'étude selon les visites planifiées et le groupe de traitement



f.p.m. = fois par mois

N = nombre de patients répartis aléatoirement et ayant reçu le médicament à l'étude selon l'ensemble d'analyse complet.

Les lignes verticales représentent l'erreur type autour de la moyenne. Le graphique illustre les données obtenues par observation; aucune imputation n'a été faite pour les valeurs manquantes.

Étude de longue durée chez des patients atteints d'HFHo

Dans le cadre de l'étude TAUSSIG, l'usage prolongé de REPATHA a procuré un effet thérapeutique soutenu, comme le montre la réduction du taux de C-LDL des patients atteints d'HFHo (nombre total, sans aphérèse, avec aphérèse) (Tableau 14). Les variations des autres

paramètres lipidiques (cholestérol total, apo B et C non-HDL) illustrent également les effets soutenus de l'administration de longue durée de REPATHA chez les patients ayant une HFHo.

Tableau 14. Effet de REPATHA sur le taux de C-LDL chez des patients ayant une HFHo – Variation moyenne [%] entre le début de l'étude et la semaine 48 de l'étude de prolongation ouverte TAUSSIG

Population de l'étude (N)	Prolongation ouverte – Semaine 12	Prolongation ouverte – Semaine 24	Prolongation ouverte – Semaine 36	Prolongation ouverte – Semaine 48
HF homozygote (total) (N = 106)	-21 (n = 104)	-21 (n = 99)	-27 (n = 94)	-25 (n = 93)
Médiane	-18	-22	-27	-26
Min., max.	-92, 38	-74, 147	-75, 36	-76, 157
Sans aphérèse (N = 72)	-23 (n = 70)	-26 (n = 69)	-31 (n = 65)	-28 (n = 64)
Médiane	-21	-28	-32	-28
Min., max.	-85, 23	-74, 147	-75, 28	-74, 157
Avec aphérèse (N = 34)	-18 (n = 34)	-11 (n = 30)	-19 (n = 29)	-19 (n = 29)
Médiane	-15	-17	-13	-14
Min., max.	-92, 38	-58, 120	-70, 36	-76, 47

N (n) = nombre de patients évaluable (N) et nombre de patients dont le taux de LDL a été mesuré lors de visites précises planifiées (n) dans l'ensemble d'analyse finale pour l'HFHo (total, sans aphérèse et avec aphérèse). Les valeurs du C-LDL sont des taux calculés.

Au total, 48 patients ont été inclus dans l'ensemble d'analyse portant sur l'ajustement de la dose d'évolocumab chez les patients ayant une HFHo, ce qui comprenait les patients sans aphérèse qui ont reçu 420 mg d'évolocumab 1 fois par mois durant au moins 12 semaines de l'étude de prolongation ouverte, puis 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines durant au moins 12 semaines de l'étude de prolongation ouverte. La réduction moyenne du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 a été de 20 % dans le groupe traité 1 fois par mois et de 30 % dans le groupe traité toutes les 2 semaines.

Chez les 14 adolescents de 13 à moins de 18 ans présentant une HFHo, la réduction moyenne du taux de C-LDL entre le début de l'étude et la semaine 12 de l'étude de prolongation ouverte a été de 9,4 %.

Dans l'étude HAUSER-OLE, la variation médiane en pourcentage (Q1, Q3), par rapport à la valeur initiale, du taux de C-LDL calculé chez 12 patients de 11 ans à moins de 18 ans atteints d'HFHo a été de -12 % (-33, 2,6) à la semaine 12, de -15 % (-39, 3,7) à la semaine 48, et de -14,3 % (-40,6, 3,5) à la semaine 80.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas de toutes les protéines thérapeutiques, un risque d'immunogénicité peut être associé à ce médicament. La détection des anticorps de liaison anti-médicament dépend largement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode d'analyse. De plus, la fréquence des résultats positifs aux tests de dépistage des anticorps (y compris des anticorps neutralisants) peut être modifiée par plusieurs facteurs tels que la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et une maladie sous-jacente. Par conséquent, une comparaison de la fréquence des anticorps dirigés contre l'évolocumab à celle des anticorps observés dans le cadre d'autres études ou à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait mener à des conclusions trompeuses.

Dans le cadre d'un ensemble d'études cliniques, 48 (0,3 %) des 17 992 patients adultes qui ont reçu au moins 1 dose de REPATHA ont produit des anticorps de liaison anti-évolocumab. Parmi les patients dont le sang contenait des anticorps de liaison, aucun n'a eu un résultat positif pour ce qui est de la présence d'anticorps neutralisants.

Aucun anticorps anti-évolocumab n'a été détecté chez les enfants traités par REPATHA au cours des études cliniques.

Selon les données issues des études cliniques, rien n'indique que la présence d'anticorps anti-évolocumab ait une incidence sur les propriétés pharmacocinétiques et l'innocuité de REPATHA, ni sur la réponse clinique au produit.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les macaques de Buffon qui ont reçu l'excipient (témoins) ou l'évolocumab à des doses de 3, de 30 ou de 300 mg/kg en injection sous-cutanée 1 fois par semaine durant 6 mois, ce qui était suivi d'une période de récupération de 25 semaines. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été de 300 mg/kg d'évolocumab 1 fois par semaine, ce qui correspondait à une C_{max} et à une ASC_{0-168} de 11 700 mcg/mL et de 1 730 000 mcg·h/mL à la fin de l'étude. Cette dose d'évolocumab a donné lieu à une exposition en fonction de l'ASC 133 fois plus élevée que celle atteinte chez les patients recevant une dose de 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines.

De plus, aucun effet indésirable n'a été observé chez des hamsters qui ont reçu l'excipient (témoins) ou l'évolocumab à des doses de 100 ou de 300 mg/kg en injection sous-cutanée 1 fois par semaine pendant 3 mois. La DSENO a été de 300 mg/kg dans le cadre de cette étude, ce qui correspond à une C_{max} de 2 080 mcg/mL et à une ASC_{0-168} de 266 000 mcg·h/mL. Cette dose d'évolocumab a donné lieu à une exposition en fonction de l'ASC 21 fois plus élevée que celle atteinte chez les patients recevant une dose de 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines.

L'effet pharmacologique prévu, soit la réduction des taux sériques de C-LDL et de cholestérol total, a été constaté lors de ces études et était réversible une fois le traitement arrêté.

Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été constaté quand l'évolocumab a été administré en association avec la rosuvastatine chez des macaques de Buffon qui ont reçu soit de la

rosuvastatine seule (5 mg/kg; capsule de gélatine administrée 1 fois par jour par voie orale), soit une association d'évolocumab (10 mg/kg; injection sous-cutanée toutes les 2 semaines) et de rosuvastatine (5 mg/kg; 1 fois par jour par voie orale) ou une association d'évolocumab (100 mg/kg; injection sous-cutanée toutes les 2 semaines) et de rosuvastatine (5 mg/kg; 1 fois par jour par voie orale). La DSENO a été la plus forte dose évaluée (100 mg/kg d'évolocumab et 5 mg/kg de rosuvastatine), ce qui correspondait, au 85^e jour de l'étude, à une C_{max} et à une ASC_t de 1 740 mcg/mL et de 248 000 mcg•h/mL respectivement pour l'évolocumab, et à des valeurs de 15,7 ng/mL et de 184 ng•h/mL respectivement pour la rosuvastatine. Les réductions des taux sériques de C-LDL et de cholestérol total ont été plus marquées que celles constatées précédemment avec l'administration de l'évolocumab seul, et elles étaient réversibles une fois le traitement arrêté.

Cancérogénicité

Dans le cadre d'une étude pharmacologique ayant duré toute leur vie, des hamsters ont reçu l'excipient (témoins) ou l'évolocumab à des doses de 10, de 30 ou de 100 mg/kg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines jusqu'au moment de la nécropsie, c'est-à-dire jusqu'à la 86^e semaine (femelles) ou la 105^e semaine (mâles). L'effet pharmacodynamique prévu (réduction du taux sérique de C-LDL) a été observé pendant toute la durée de l'étude dans tous les groupes qui ont reçu l'évolocumab. Aucun effet cancérogène de l'évolocumab n'a été mis en évidence chez les hamsters dans le cadre de cette étude. Ces doses d'évolocumab ont donné lieu à une exposition en fonction de l'ASC 7 fois plus élevée que celle atteinte chez les patients recevant une dose de 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines.

Génotoxicité

Aucune étude sur la génotoxicité et la mutagénicité n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des hamsters mâles et femelles ont reçu l'excipient (témoins) ou l'évolocumab à des doses de 10, de 30 ou de 100 mg/kg en injection sous-cutanée toutes les 2 semaines avant d'être mis en cohabitation (4 semaines pour les mâles, 2 semaines pour les femelles) ainsi que pendant la période d'accouplement et d'implantation. L'administration d'évolocumab n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité, le cycle œstral, l'évaluation de l'appareil reproducteur mâle (poids des organes et paramètres spermatiques), ni sur la survie embryo-fœtale. Chez les macaques de Buffon ayant atteint la maturité sexuelle, aucun effet sur le poids ou l'histopathologie des organes reproducteurs, le cycle œstral ou les paramètres spermatiques n'a été mis en évidence à la suite de l'administration d'évolocumab à des doses de 3, de 30 ou de 300 mg/kg en injection sous-cutanée 1 fois par semaine durant 6 mois.

Des macaques de Buffon ont reçu des doses de 0 ou de 50 mg/kg d'évolocumab en injection sous-cutanée une première fois entre le 20^e et le 22^e jour de gestation (selon le moment déterminé pour le début de la gestation), puis le 35^e jour de gestation et toutes les 2 semaines par la suite, jusqu'à la naissance des petits. Le développement embryo-fœtal et le développement postnatal (examens du squelette, des viscères et de la surface du corps, évaluation neurocomportementale) n'ont pas été touchés chez la progéniture de macaques de Buffon gestantes. Les mères traitées ont montré une réduction du taux sérique de C-LDL pouvant atteindre 70 %, comparativement à celui des femelles témoins. La progéniture des mères traitées par l'évolocumab a été exposée à des concentrations thérapeutiques d'évolocumab par l'intermédiaire du passage transplacentaire, mais sans aucune réduction du taux sérique de C-LDL. La dose sans effet observé sur le développement a été de 50 mg/kg toutes les 2 semaines. Cette dose d'évolocumab a donné lieu à une exposition en fonction de

l'ASC 5 fois plus élevée que celle atteinte chez les patients recevant une dose de 420 mg d'évolocumab toutes les 2 semaines.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRepatha^{MD}

évolocumab injection

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD}

Lisez ce qui suit attentivement avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre **REPATHA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REPATHA**. Conservez ce dépliant, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Pourquoi **REPATHA** est-il utilisé?

REPATHA est utilisé :

- en association avec un régime alimentaire et le traitement habituel (y compris les statines, des médicaments servant à abaisser le taux de cholestérol) pour réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de certaines interventions cardiaques (visant à rétablir la circulation du sang au cœur) grâce à une réduction supplémentaire du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire;
- en association avec un régime alimentaire, seul ou avec d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, chez les adultes atteints d'hyperlipidémie primaire (taux élevé de C-LDL dans le sang) afin de réduire le taux de C-LDL;
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote);
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale homozygote).

Comment **REPATHA** agit-il?

REPATHA est un médicament qui sert à réduire le taux de cholestérol. REPATHA réduit les taux de cholestérol total, de « mauvais » cholestérol (le cholestérol LDL) et de substances grasses appelées triglycérides qui se trouvent dans le sang. De plus, REPATHA augmente le taux du « bon » cholestérol (le cholestérol HDL).

L'évolocumab, l'ingrédient actif de REPATHA, agit en aidant le foie à retirer le mauvais cholestérol du sang. Le cholestérol est l'une de plusieurs substances grasses présentes dans la circulation sanguine. Le taux de cholestérol total reflète principalement la quantité de cholestérol LDL et de cholestérol HDL. Le cholestérol LDL est souvent qualifié de « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'accumuler dans les parois des artères et former une plaque. Cette plaque peut finir par causer un rétrécissement des artères. Le rétrécissement peut, à son

tour, ralentir ou empêcher la circulation du sang jusqu'aux organes vitaux tels que le cœur et le cerveau. Cet obstacle à la circulation du sang peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, en plus de causer d'autres problèmes de santé. Le cholestérol HDL est souvent qualifié de « bon » cholestérol parce qu'il aide à prévenir l'accumulation du mauvais cholestérol dans les artères et protège ainsi contre les maladies du cœur. Quant aux triglycérides, une autre forme de substance grasse présente dans le sang, ils peuvent augmenter le risque de maladie du cœur.

Quels sont les ingrédients de REPATHA?

Ingrédient médicamenteux : évolocumab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et proline.

REPATHA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Votre médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- Auto-injecteur prérempli de 1 mL à usage unique (SureClick^{MD}). Chaque auto-injecteur prérempli de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).
- Cartouche préremplie de 3,5 mL avec minidoseur automatique. Chaque cartouche préremplie de 3,5 mL contient 420 mg d'évolocumab (120 mg/mL).
- Seringue préremplie* de 1 mL à usage unique. Chaque seringue préremplie* de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).

N'utilisez pas REPATHA si :

- Vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique à REPATHA ou à n'importe lequel des ingrédients de REPATHA.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez REPATHA afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant présentez, notamment :

- Si vous ou votre enfant prenez REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces produits.
- Si vous ou votre enfant avez des allergies ou êtes allergique au caoutchouc ou au latex. Le capuchon de l'aiguille fixée à la seringue préremplie* à usage unique et celui de l'aiguille à l'intérieur de l'auto-injecteur SureClick^{MD} prérempli à usage unique contiennent du caoutchouc naturel sec. Le minidoseur automatique avec cartouche préremplie ne contient pas de caoutchouc naturel sec.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Autres mises en garde à connaître

Enfants et adolescents

L'utilisation de REPATHA a été évaluée chez les enfants de 10 ans et plus qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote.

L'utilisation de REPATHA n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 10 ans, ni chez les enfants présentant d'autres types d'hypercholestérolémie.

Grossesse et allaitement

REPATHA n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte. Il n'a pas été établi si REPATHA peut, ou non, avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.

Si vous souhaitez devenir enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par REPATHA :

- Dites-le à votre médecin.
- Si vous prenez également une statine en même temps que REPATHA, cessez de prendre REPATHA et lisez le feuillet d'information fourni dans l'emballage de la statine que vous prenez avec REPATHA.

Les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par REPATHA ou leur professionnel de la santé sont invités à signaler la grossesse à Amgen au 1-866-502-6436.

Il n'a pas été établi si, oui ou non, REPATHA passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, il est important d'en informer votre médecin. Le médecin vous aidera à décider si vous devriez cesser l'allaitement ou si vous devriez plutôt cesser la prise de REPATHA, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement maternel pour le nourrisson et des bienfaits de REPATHA pour la mère.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REPATHA :

Aucune interaction médicamenteuse importante n'a été identifiée en ce qui concerne REPATHA. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions entre REPATHA et d'autres médicaments.

Comment faut-il prendre REPATHA?

REPATHA est administré sous la forme d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée). REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Le médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- l'auto-injecteur prérempli à usage unique (SureClick^{MD}),
- le minidoseur automatique à usage unique ou
- la seringue préremplie* à usage unique.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Si le médecin décide que vous, votre enfant ou une personne aidante pouvez faire l'injection de REPATHA, vous, votre enfant ou cette personne aidante devrez recevoir une formation sur les bonnes techniques pour préparer et injecter REPATHA. N'essayez pas de faire l'injection de REPATHA avant que le professionnel de la santé vous ait montré les bonnes techniques, à vous ou à votre enfant.

- Lors de l'utilisation de l'auto-injecteur prérempli (SureClick^{MD}), placez la bonne extrémité (le bout jaune) de l'auto-injecteur sur la peau avant de procéder à l'injection (veuillez consulter le mode d'emploi détaillé ci-après).

Prenez toujours REPATHA exactement comme le médecin vous a dit de le faire, à vous ou à votre enfant. En cas d'incertitude, vérifiez auprès du médecin.

- Avant de commencer le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez suivre un régime alimentaire pour réduire le taux de cholestérol.
- Durant le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez poursuivre ce régime qui aide à réduire le taux de cholestérol.

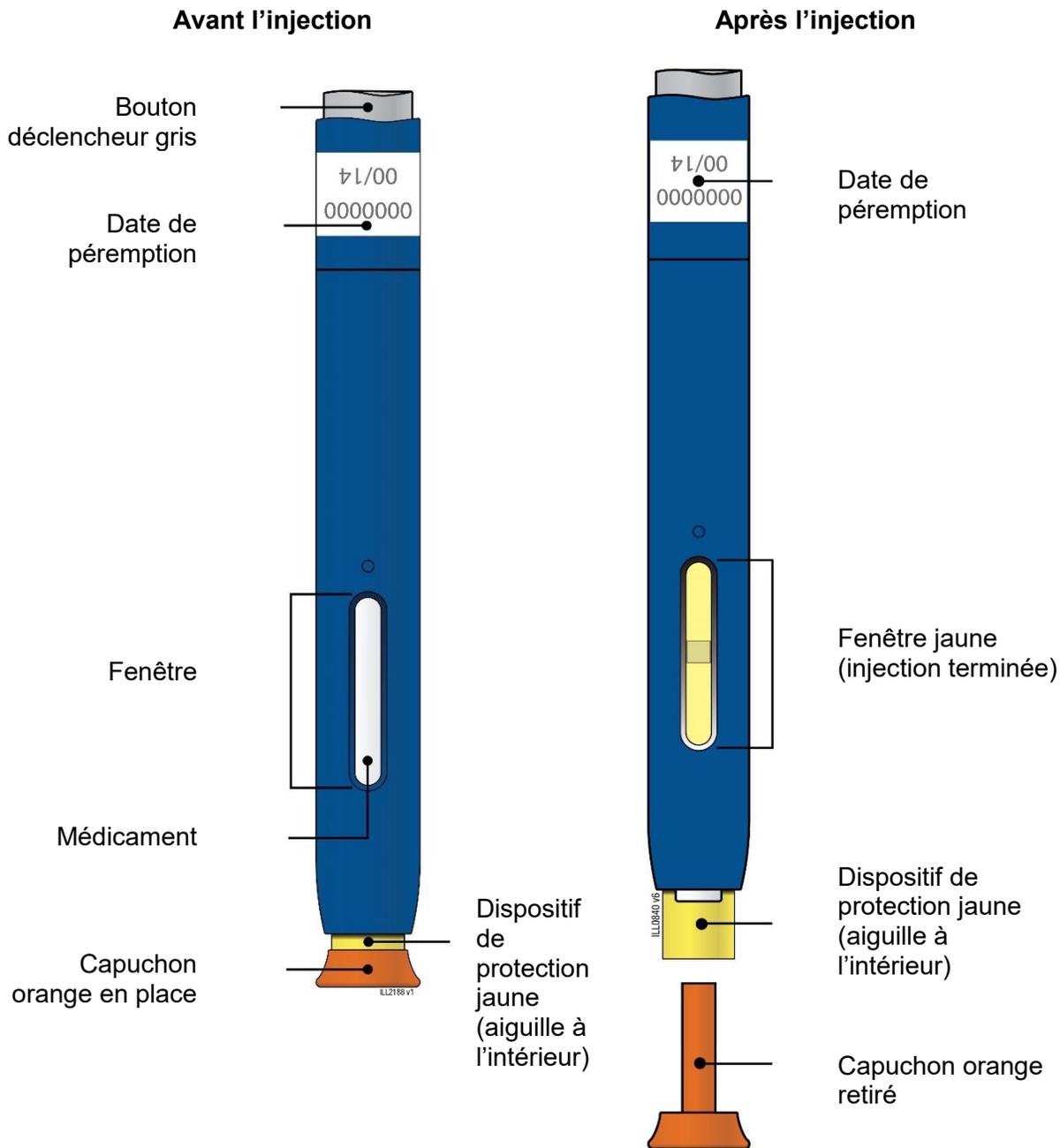
Si le médecin vous a prescrit, à vous ou à votre enfant, REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, suivez les instructions du médecin concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. En outre, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces autres produits pour connaître les directives concernant la posologie.

Si vous ou votre enfant avez d'autres questions sur la manière d'utiliser REPATHA, veuillez parler à votre médecin.

Auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD} REPATHA

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection de REPATHA au moyen d'un auto-injecteur prérempli à usage unique SureClick^{MD}.

Diagramme des pièces



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur du dispositif de protection jaune

Important

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA.

- Conservez l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA dans son emballage original pour protéger le produit de la lumière durant l'entreposage.
- L'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA doit être conservé au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.
- Il est important de ne pas tenter de vous faire vous-même l'injection, à moins d'avoir reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.
- À l'intérieur du capuchon orange de l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA se trouve un capuchon d'aiguille qui est fait de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Prévenez votre professionnel de la santé si vous êtes allergique au latex.
- Conservez l'auto-injecteur prérempli SureClick^{MD} REPATHA hors de la vue et de la portée des enfants.
- **Ne** congelez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA et **n'en** utilisez **pas** un qui a été congelé.
- **N'**agitez **pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA.
- **Ne** retirez **pas** le capuchon orange de l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA avant le moment même de l'injection.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA s'il a été échappé sur une surface dure. Une partie de l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez un nouvel auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA après la date de péremption indiquée.

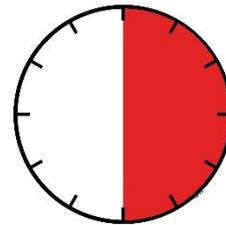
Un professionnel de la santé qui connaît bien REPATHA devrait pouvoir répondre à vos questions. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈRERepatha^{MD} au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

1^{re} étape : Préparer le médicament

- A.** Retirez un auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA de son emballage.
1. Avec précaution, retirez l'auto-injecteur de la boîte en le soulevant à la verticale.
 2. Remplacez au réfrigérateur la boîte originale et tout auto-injecteur non utilisé qui s'y trouve.

3. Avant de faire l'injection, attendez au moins 30 minutes pour que l'auto-injecteur atteigne naturellement la température ambiante.

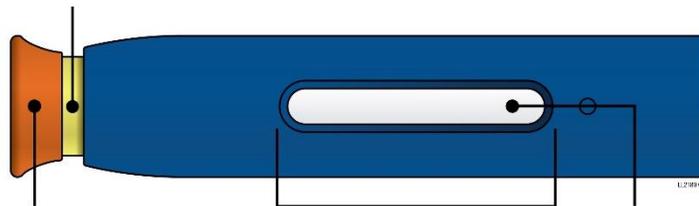
- **N'essayez pas** de réchauffer l'auto-injecteur à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- **N'exposez pas** l'auto-injecteur aux rayons directs du soleil.
- **N'agitez pas** l'auto-injecteur.
- **Ne retirez pas** le capuchon orange de l'auto-injecteur pour le moment.



30 minutes

B. Examinez l'auto-injecteur SureClick^{MD} REPATHA.

Dispositif de protection jaune (aiguille à l'intérieur)



Capuchon orange en place

Fenêtre

Médicament

Assurez-vous que le médicament dans la fenêtre est limpide et incolore à jaunâtre.

Vérifiez la date de péremption.

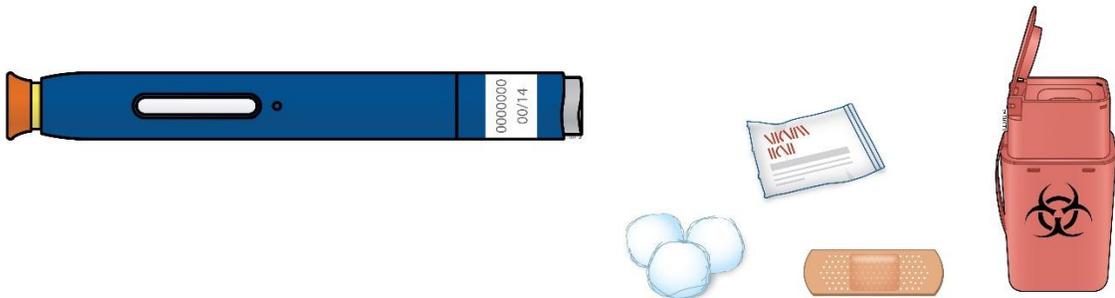
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient de gros grumeaux, des flocons ou des particules.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si n'importe quelle partie de l'auto-injecteur prérempli semble craquée ou brisée.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si l'auto-injecteur a été échappé.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si le capuchon orange est manquant ou n'est pas fixé solidement.
- **N'utilisez pas** l'auto-injecteur si la date de péremption est passée.

Dans tous les cas, utilisez un nouvel auto-injecteur et communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈRE^{MD} Repatha au 1-888-Repatha (1-888-737-2842).

C. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. **Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :**

- un nouvel auto-injecteur,
- des tampons d'alcool,
- un tampon d'ouate ou une compresse de gaze,
- un pansement adhésif et
- un contenant pour jeter les objets pointus ou tranchants (voir 4^e étape : Après l'injection).



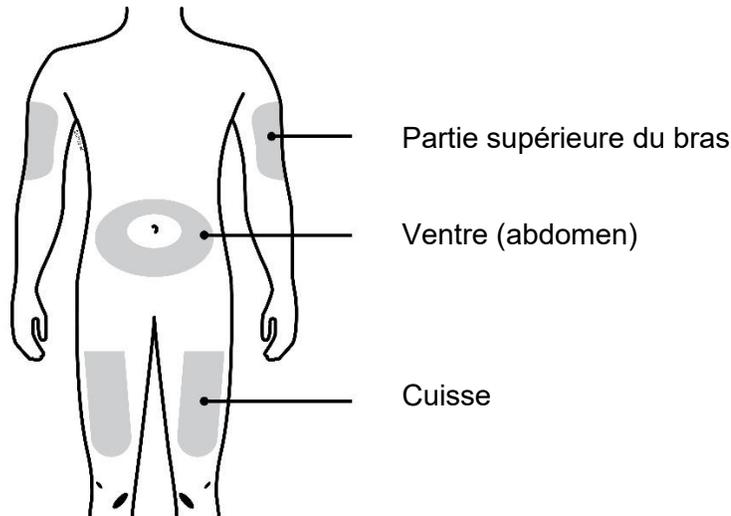
D. Préparez et nettoyez le point d'injection.

Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

- la cuisse;
- le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (2 pouces) autour du nombril;
- la partie supérieure externe du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection).

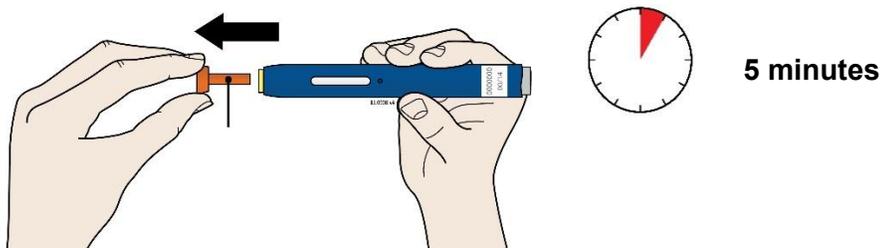
Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool. Laissez sécher la peau.

- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.
- Changez d'endroit chaque fois que vous faites une injection. Si vous devez faire l'injection au même endroit, assurez-vous de ne pas la faire exactement au même point d'injection que la dernière fois.
- **Ne** faites **pas** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.



2^e étape : Se préparer à l'injection

- E. Retirez le capuchon orange en tirant dessus en ligne droite seulement une fois que vous êtes prêt à injecter le médicament. Faites en sorte que le capuchon **ne soit pas** retiré durant plus de 5 minutes, sinon le médicament pourrait sécher et obstruer l'aiguille lors de l'injection.



Capuchon orange

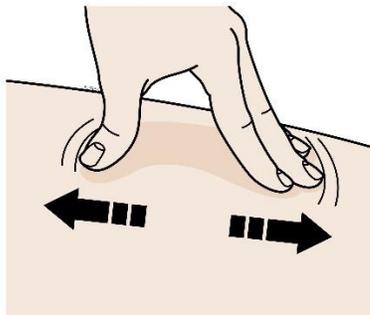
Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille ou du dispositif de protection jaune; cela est normal.

- **Ne tordez pas, ne pliez pas et ne tortillez pas** le capuchon orange.
- **Ne remettez pas** le capuchon orange sur l'auto-injecteur.
- **N'insérez pas** le doigt dans le dispositif de protection jaune.
- **Ne retirez pas** le capuchon orange de l'auto-injecteur avant d'être prêt à faire l'injection.

Si vous ne parvenez pas à faire l'injection, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

- F. Créez une surface ferme au point d'injection choisi (cuisse, ventre ou partie supérieure externe du bras) en utilisant **soit** la méthode de l'étirement, **soit** la méthode du pincement.

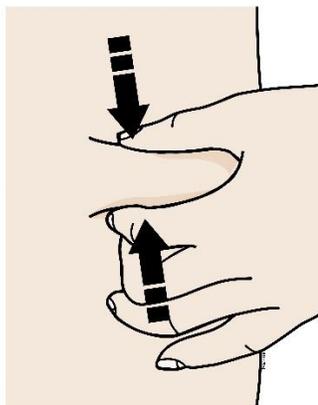
Méthode de l'étirement



Étirez fermement la peau en écartant le pouce et les doigts dans des directions opposées pour créer un espace d'environ 5 centimètres (2 pouces) de large.

OU

Méthode du pincement



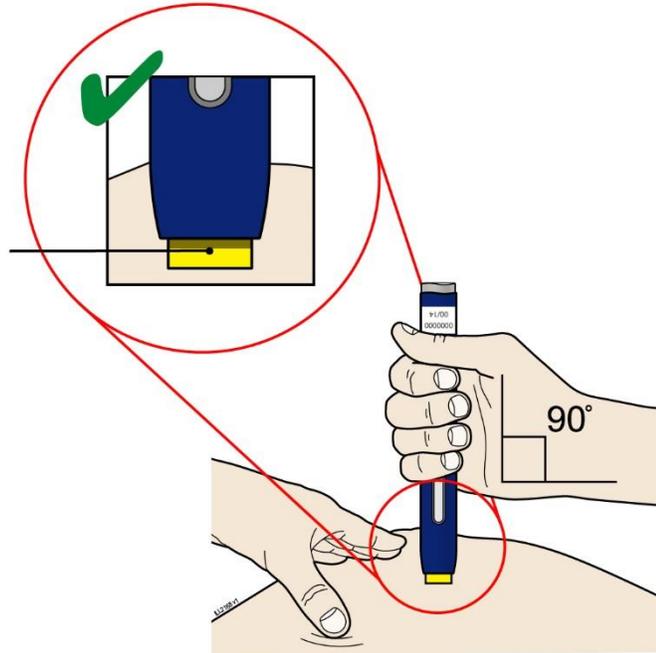
Pincez fermement la peau entre le pouce et les doigts pour créer un espace d'environ 5 centimètres (2 pouces) de large.

Important : Il est important de garder la peau étirée ou pincée pendant l'injection.

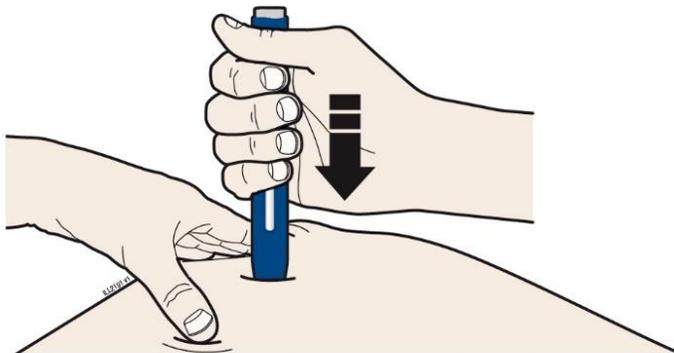
3^e étape : Faire l'injection

- G. Gardez la peau étirée ou pincée. Le capuchon orange enlevé, **placez** le dispositif de protection jaune sur la peau à un angle de 90 degrés. **L'aiguille est à l'intérieur** du dispositif de protection jaune. Ne touchez pas au bouton déclencheur gris pour l'instant.

Dispositif de protection jaune
(aiguille à l'intérieur)

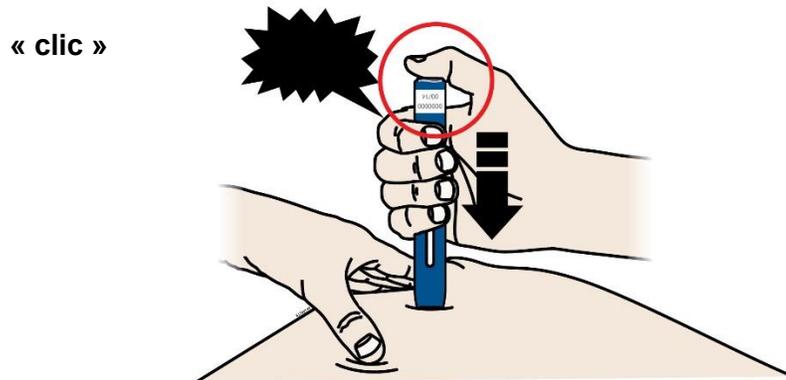


- H. **Pressez** fermement l'auto-injecteur contre la peau jusqu'à ce qu'il ne bouge plus.

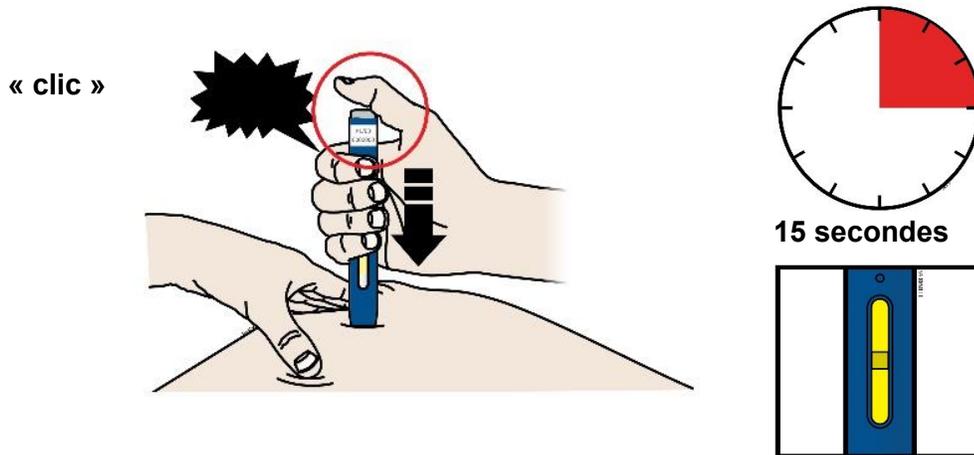


Important : Pressez-le bien contre la peau, mais **ne touchez pas** au bouton déclencheur gris tant que vous ne serez pas prêt à faire l'injection.

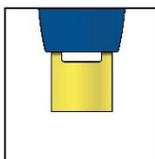
- I. Quand vous êtes prêt à injecter le médicament, **appuyez** sur le bouton déclencheur gris. Vous entendrez un déclic.



- J. **Continuez de presser** l'auto-injecteur fermement contre la peau. **Relevez** le pouce tout en continuant de tenir l'auto-injecteur contre la peau. L'injection prendra environ 15 secondes.



La fenêtre transparente devient jaune une fois l'injection terminée. Il est possible que vous entendiez un deuxième déclic.



REMARQUE : Une fois que vous aurez retiré l'auto-injecteur de votre peau, l'aiguille sera recouverte automatiquement.

4^e étape : Après l'injection

K. Jetez l'auto-injecteur utilisé et le capuchon orange de l'aiguille.



Jetez l'auto-injecteur utilisé et le capuchon orange dans un contenant pour objets pointus ou tranchants.

Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de la bonne façon de les détruire. Il pourrait y avoir des exigences locales à cet égard.

Conservez l'auto-injecteur et le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

- **Ne réutilisez pas** l'auto-injecteur.
- **Ne remettez pas** le capuchon sur l'auto-injecteur et n'insérez pas le doigt dans le dispositif de protection jaune.
- **Ne recyclez pas** l'auto-injecteur ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

L. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. **Ne frottez pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Questions fréquemment posées :

Que se passera-t-il si j'appuie sur le bouton déclencheur gris avant d'être prêt à faire l'injection sur ma peau?

Vous pouvez retirer votre doigt du bouton déclencheur gris et replacer l'auto-injecteur prérempli sur le point d'injection. Ensuite, appuyez de nouveau sur le bouton déclencheur gris.

Est-ce que je peux déplacer l'auto-injecteur à divers endroits sur ma peau pendant que je choisis un point d'injection?

Vous pouvez déplacer l'auto-injecteur sur la zone où vous ferez l'injection à condition de ne pas appuyer sur le bouton déclencheur gris. Par contre, si vous appuyez sur ce bouton et

que le dispositif de protection jaune est poussé à l'intérieur de l'auto-injecteur, l'injection débutera.

Est-ce que je peux relâcher le bouton déclencheur gris après le début de l'injection?

Vous pouvez relâcher le bouton déclencheur gris, mais vous devez continuer à presser l'auto-injecteur fermement contre la peau pour la durée de l'injection.

Le bouton déclencheur gris ressortira-t-il quand j'enlèverai mon pouce?

Si vous avez gardé le pouce sur le bouton déclencheur gris durant l'injection, il se peut que ce bouton ne ressorte pas quand vous relèverez le pouce. Cela ne pose pas problème.

Que dois-je faire si je n'entends pas un deuxième déclic?

Si vous n'entendez pas de deuxième déclic, vous pouvez confirmer que l'injection est terminée en vérifiant si la fenêtre est devenue jaune.

Avec qui dois-je communiquer si j'ai besoin d'aide avec l'auto-injecteur ou l'injection?

Un professionnel de la santé qui connaît bien REPATHA devrait pouvoir répondre à vos questions. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈRERepatha^{MD} au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Dose habituelle

Prévention des événements cardiovasculaires et hyperlipidémie primaire chez les adultes (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse) et hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 10 ans et plus

La dose habituelle de REPATHA est de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois. Si vous ou votre enfant, de même que votre médecin, avez décidé de changer le schéma posologique, prenez la première dose du nouveau schéma le jour prévu pour la prise de la dose suivante du schéma précédent.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Adultes et enfants (10 ans et plus) : La dose habituelle de REPATHA est de 420 mg, soit 1 fois par mois ou toutes les 2 semaines. Si vous ou votre enfant recevez un traitement d'aphérèse, vous pouvez commencer le traitement par REPATHA à la dose de 420 mg toutes les 2 semaines et faire correspondre son administration avec l'horaire de l'aphérèse.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de REPATHA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ou votre enfant prenez REPATHA toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois et que vous oubliez une dose ou que vous n'êtes pas en mesure de la prendre au moment prévu, administrez-vous la dose oubliée dès que vous y pensez s'il reste plus de 7 jours avant le

moment prévu pour l'administration de la dose suivante. Si l'administration de la dose suivante est prévue dans 7 jours ou moins, administrez la dose suivante conformément au calendrier initial. Vous reprendrez ainsi le calendrier initial. Si vous ou votre enfant avez un doute sur le moment approprié pour prendre REPATHA après l'oubli d'une dose, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REPATHA?

Comme tous les médicaments, REPATHA peut causer des effets secondaires, mais il n'y en a pas dans tous les cas. REPATHA peut causer une réaction allergique. Si n'importe quel symptôme d'une réaction allergique se manifeste chez vous ou chez votre enfant – y compris une éruption cutanée grave, une rougeur ou des démangeaisons graves, une enflure du visage ou de la difficulté à respirer –, appelez immédiatement un professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à la salle d'urgence la plus près de chez vous.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez présenter lorsque vous prenez REPATHA. Si vous ou votre enfant présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui ne fait pas partie de cette liste ou qui est assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, avisez votre professionnel de la santé.

- Grippe ou symptômes rappelant les symptômes de la grippe (fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume (comme un écoulement nasal), mal de gorge ou infection des sinus (rhinopharyngite ou infection des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Douleur au dos
- Douleur aux articulations (arthralgie)
- Douleur musculaire (myalgie) s'accompagnant ou non de faiblesse musculaire
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose, douleur, enflure ou saignement)
- Réactions allergiques, y compris éruption cutanée, urticaire (petits boutons rouges accompagnés de démangeaisons) et dans de rares cas, enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke)

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans son emballage original. Si REPATHA est retiré du réfrigérateur, il doit être conservé à une température ambiante contrôlée maximale de 25 °C, dans l'emballage original, et doit être utilisé dans les 30 jours. Protégez REPATHA de la lumière directe et des températures supérieures à 25 °C. Ne congelez pas le produit. N'agitez pas le produit.

Gardez REPATHA et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments qui n'ont plus d'utilité.

Pour en savoir davantage au sujet de REPATHA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), par l'intermédiaire du programme de soutien aux patients REPÈRERepatha^{MD}, au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou sur le site www.repatha.ca.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 9 décembre 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRepatha^{MD}

évolocumab injection

Cartouche préremplie à usage unique avec minidoseur automatique

Lisez ce qui suit attentivement avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre **REPATHA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REPATHA**. Conservez ce dépliant, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Pourquoi REPATHA est-il utilisé?

REPATHA est utilisé :

- en association avec un régime alimentaire et le traitement habituel (y compris les statines, des médicaments servant à abaisser le taux de cholestérol) pour réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de certaines interventions cardiaques (visant à rétablir la circulation du sang au cœur) grâce à une réduction supplémentaire du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire;
- en association avec un régime alimentaire, seul ou avec d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, chez les adultes atteints d'hyperlipidémie primaire (taux élevé de C-LDL dans le sang) afin de réduire le taux de C-LDL;
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote);
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale homozygote).

Comment REPATHA agit-il?

REPATHA est un médicament qui sert à réduire le taux de cholestérol. REPATHA réduit les taux de cholestérol total, de « mauvais » cholestérol (le cholestérol LDL) et de substances grasses appelées triglycérides qui se trouvent dans le sang. De plus, REPATHA augmente le taux du « bon » cholestérol (le cholestérol HDL).

L'évolocumab, l'ingrédient actif de REPATHA, agit en aidant le foie à retirer le mauvais cholestérol du sang. Le cholestérol est l'une de plusieurs substances grasses présentes dans la circulation sanguine. Le taux de cholestérol total reflète principalement la quantité de cholestérol LDL et de cholestérol HDL. Le cholestérol LDL est souvent qualifié de « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'accumuler dans les parois des artères et former une plaque. Cette plaque peut finir par causer un rétrécissement des artères. Le rétrécissement peut, à son tour, ralentir ou empêcher la circulation du sang jusqu'aux organes vitaux tels que le cœur et le

cerveau. Cet obstacle à la circulation du sang peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, en plus de causer d'autres problèmes de santé. Le cholestérol HDL est souvent qualifié de « bon » cholestérol parce qu'il aide à prévenir l'accumulation du mauvais cholestérol dans les artères et protège ainsi contre les maladies du cœur. Quant aux triglycérides, une autre forme de substance grasse présente dans le sang, ils peuvent augmenter le risque de maladie du cœur.

Quels sont les ingrédients de REPATHA?

Ingrédient médicamenteux : évolocumab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et proline.

REPATHA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Votre médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- Auto-injecteur prérempli de 1 mL à usage unique (SureClick^{MD}). Chaque auto-injecteur prérempli de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).
- Cartouche préremplie de 3,5 mL avec minidoseur automatique. Chaque cartouche préremplie de 3,5 mL contient 420 mg d'évolocumab (120 mg/mL).
- Seringue préremplie* de 1 mL à usage unique. Chaque seringue préremplie* de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).

N'utilisez pas REPATHA si :

- Vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique à REPATHA ou à n'importe lequel des ingrédients de REPATHA.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez REPATHA afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant présentez, notamment :

- Si vous ou votre enfant prenez REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces produits.
- Si vous ou votre enfant avez des allergies ou êtes allergique au caoutchouc ou au latex. Le capuchon de l'aiguille fixée à la seringue préremplie* à usage unique et celui de l'aiguille à l'intérieur de l'auto-injecteur SureClick^{MD} prérempli à usage unique contiennent du caoutchouc naturel sec. Le minidoseur automatique avec cartouche préremplie ne contient pas de caoutchouc naturel sec.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Autres mises en garde à connaître

Enfants et adolescents

L'utilisation de REPATHA a été évaluée chez les enfants de 10 ans et plus qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote.

L'utilisation de REPATHA n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 10 ans, ni chez les enfants présentant d'autres types d'hypercholestérolémie.

Grossesse et allaitement

REPATHA n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte. Il n'a pas été établi si REPATHA peut, ou non, avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.

Si vous souhaitez devenir enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par REPATHA :

- Dites-le à votre médecin.
- Si vous prenez également une statine en même temps que REPATHA, cessez de prendre REPATHA et lisez le feuillet d'information fourni dans l'emballage de la statine que vous prenez avec REPATHA.

Les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par REPATHA ou leur professionnel de la santé sont invités à signaler la grossesse à Amgen au 1-866-502-6436.

Il n'a pas été établi si, oui ou non, REPATHA passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, il est important d'en informer votre médecin. Le médecin vous aidera à décider si vous devriez cesser l'allaitement ou si vous devriez plutôt cesser la prise de REPATHA, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement maternel pour le nourrisson et des bienfaits de REPATHA pour la mère.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REPATHA :

Aucune interaction médicamenteuse importante n'a été identifiée en ce qui concerne REPATHA. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions entre REPATHA et d'autres médicaments.

Comment faut-il prendre REPATHA?

REPATHA est administré sous la forme d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée). REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Le médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- l'auto-injecteur prérempli à usage unique (SureClick^{MD}),
- le minidoseur automatique à usage unique ou
- la seringue préremplie* à usage unique.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Si le médecin décide que vous, votre enfant ou une personne aidante pouvez faire l'injection de REPATHA, vous, votre enfant ou cette personne aidante devrez recevoir une formation sur les bonnes techniques pour préparer et injecter REPATHA. N'essayez pas de faire l'injection de REPATHA avant que le professionnel de la santé vous ait montré les bonnes techniques, à vous ou à votre enfant.

Prenez toujours REPATHA exactement comme le médecin vous a dit de le faire, à vous ou à votre enfant. En cas d'incertitude, vérifiez auprès du médecin.

- Avant de commencer le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez suivre un régime alimentaire pour réduire le taux de cholestérol.
- Durant le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez poursuivre ce régime qui aide à réduire le taux de cholestérol.

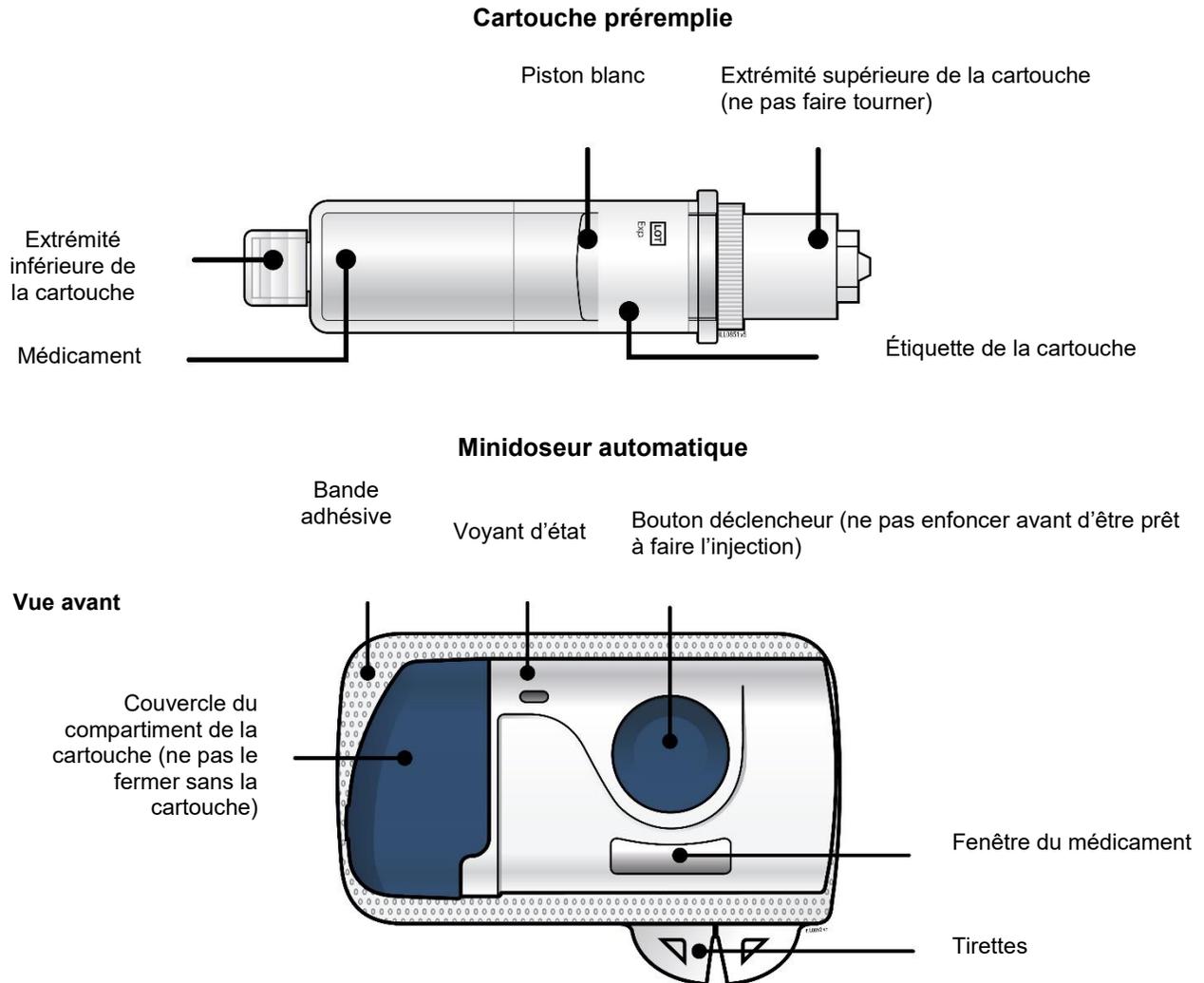
Si le médecin vous a prescrit, à vous ou à votre enfant, REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, suivez les instructions du médecin concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. En outre, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces autres produits pour connaître les directives concernant la posologie.

Si vous ou votre enfant avez d'autres questions sur la manière d'utiliser REPATHA, veuillez parler à votre médecin.

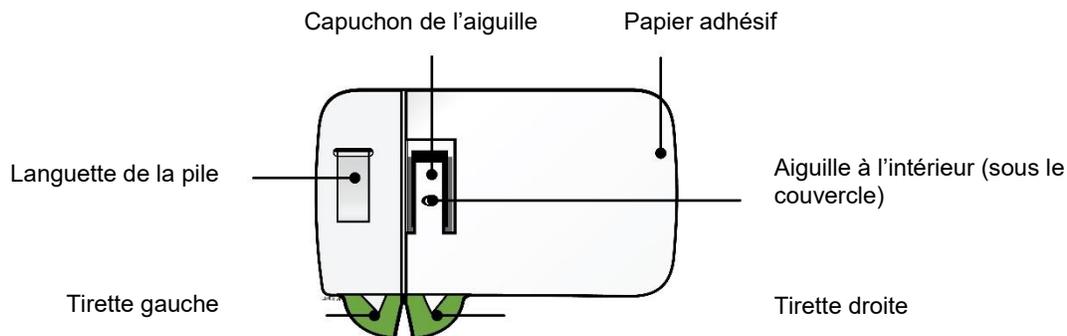
Minidoseur automatique et cartouche préremplie REPATHA

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection de REPATHA au moyen d'un minidoseur automatique et d'une cartouche préremplie à usage unique.

Diagramme des pièces



Vue arrière



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur.

Important : Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser le minidoseur automatique et la cartouche préremplie REPATHA.

Comment conserver le minidoseur automatique et la cartouche préremplie

- Conservez le minidoseur automatique et la cartouche préremplie hors de la portée des enfants.
- Conservez le minidoseur automatique et la cartouche préremplie dans leur emballage original pour les protéger de la lumière et des bris physiques.
- Le minidoseur automatique et la cartouche préremplie doivent être conservés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.
- S'ils sont retirés du réfrigérateur, le minidoseur automatique et la cartouche préremplie doivent être conservés à une température ambiante de 20 à 25 °C, dans l'emballage original, et doivent être utilisés dans les 30 jours.
- **Ne conservez pas** le minidoseur automatique et la cartouche préremplie dans des conditions de chaleur extrême (p. ex., plus de 25 °C) ou de froid extrême (p. ex., évitez de les laisser dans le coffre à gants ou le coffre arrière de votre véhicule). **Ne les congélez pas.**

Comment utiliser le minidoseur automatique et la cartouche préremplie

- Il est important de ne pas tenter de vous faire vous-même l'injection, à moins d'avoir reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.
- La supervision d'un adulte est recommandée lorsque des enfants de 13 ans et moins utilisent le minidoseur automatique et la cartouche préremplie.
- **N'utilisez pas** le minidoseur automatique et la cartouche préremplie après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- **N'agitez pas** le minidoseur automatique ni la cartouche préremplie.
- **Ne retirez pas** le minidoseur automatique ni la cartouche préremplie de l'emballage ou de la barquette transparente avant d'être prêt à faire l'injection.
- **Ne touchez pas** au bouton déclencheur avant d'avoir fixé à votre peau le minidoseur automatique contenant la cartouche et d'être prêt à faire l'injection.

- Vous ne pouvez enfoncer le bouton déclencheur qu'une seule fois. En cas d'erreur, le minidoseur automatique ne pourra pas être utilisé.
- **N'utilisez pas** le minidoseur automatique et la cartouche préremplie si l'un ou l'autre a été échappé sur une surface dure. Une partie du minidoseur automatique ou de la cartouche préremplie pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez un nouveau minidoseur automatique et une nouvelle cartouche préremplie.
- **Ne réutilisez pas** le minidoseur automatique ni la cartouche préremplie. Le minidoseur automatique et la cartouche préremplie sont destinés à un usage unique.
- **Ne permettez pas** que le minidoseur automatique soit mouillé par de l'eau ou un autre liquide. Il contient des composants électroniques qui ne doivent pas être mouillés.
- Le minidoseur automatique à usage unique pour injection sous-cutanée doit être utilisé uniquement avec la cartouche préremplie.
- Pendant le processus d'injection, il est permis de faire une activité physique d'intensité modérée, comme marcher, tendre le bras vers l'avant et se pencher.

Un professionnel de la santé qui connaît bien l'utilisation du minidoseur automatique devrait pouvoir répondre à vos questions. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈREpatha^{MD} au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

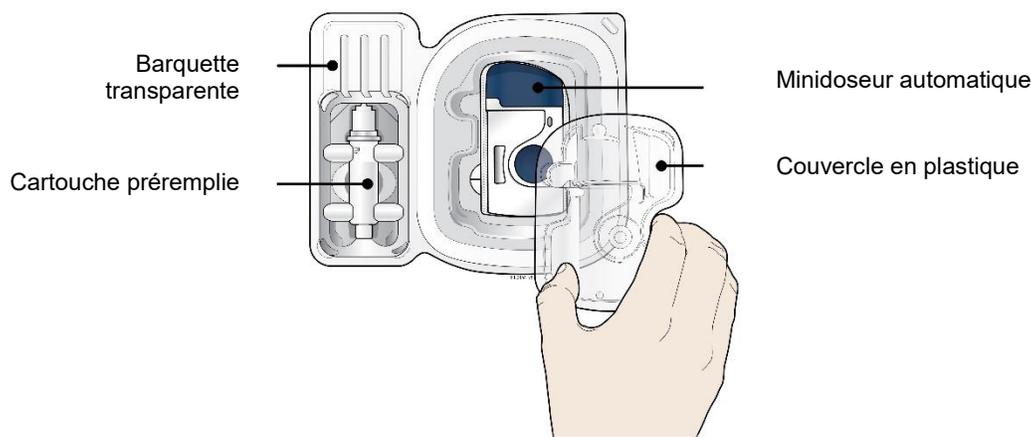
1^{re} étape : Préparer le médicament

- A. Retirez l'emballage contenant le minidoseur automatique et la cartouche préremplie du réfrigérateur et attendez 45 minutes.

Important : Avant de faire l'injection, attendez au moins 45 minutes pour que le minidoseur automatique et la cartouche préremplie atteignent naturellement la température ambiante dans l'emballage.

- **N'essayez pas** de réchauffer la cartouche préremplie à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.

- B. Ouvrez l'emballage et retirez le papier blanc recouvrant la barquette. Retirez de la barquette transparente le couvercle en plastique recouvrant le minidoseur automatique.

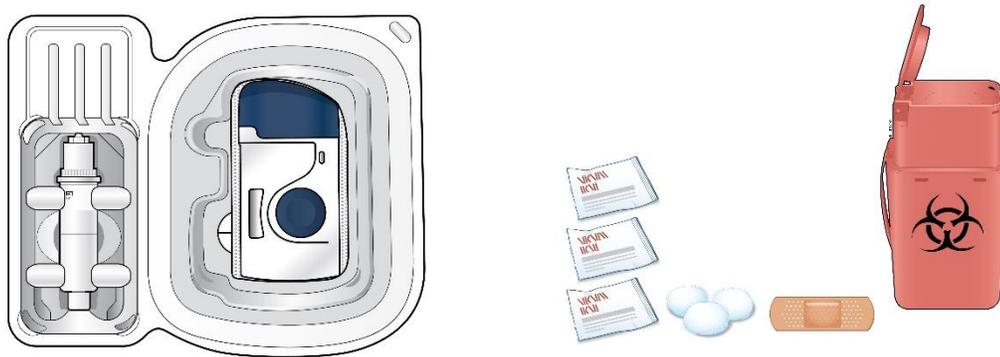


Laissez le minidoseur automatique et la cartouche préremplie dans la barquette transparente tant que vous ne serez pas prêt à faire l'injection.

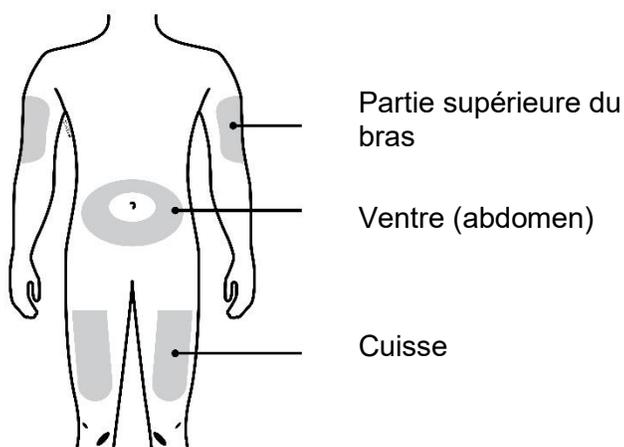
- **Ne touchez pas** au bouton déclencheur tant que le minidoseur automatique ne sera pas fixé à votre peau et que vous ne serez pas prêt à faire l'injection.
 - **N'utilisez pas** le minidoseur automatique si le papier blanc recouvrant la barquette est manquant ou endommagé.
- C. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection, puis lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.

Sur une surface propre et bien éclairée, placez les articles suivants :

- une barquette transparente contenant le minidoseur automatique et la cartouche préremplie,
- des tampons d'alcool,
- un tampon d'ouate ou une compresse de gaze,
- un pansement adhésif et
- un contenant pour jeter les objets pointus ou tranchants.



- D. Afin de fixer solidement le minidoseur automatique, préparez et nettoyez un point d'injection où il y a peu de poils ou coupez les poils pour en dégager un. Choisissez une surface de peau ferme et plate.



Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

- la cuisse;
- le ventre (abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (2 pouces) autour du nombril;
- la partie supérieure externe du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection).

Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool. Laissez sécher la peau.

- **Ne** retouchez **pas** au point d'injection avant de faire l'injection.
- **Ne** faites **pas** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les plis cutanés et les endroits portant des rides, des grains de beauté, des poils abondants, des cicatrices ou des vergetures.

Important : Pour fixer le minidoseur automatique solidement, il est important de choisir une surface de peau ferme et plate.

2^e étape : Se préparer à l'injection

- E. Ouvrez le minidoseur automatique en faisant pivoter le couvercle du compartiment de la cartouche vers la droite, puis **laissez-le ouvert**. **Ne refermez pas** le couvercle du compartiment de la cartouche avant d'avoir chargé la cartouche.

Si vous refermez le couvercle du compartiment de la cartouche par mégarde, appuyez sur le côté gauche du couvercle afin de libérer le loquet.

Si vous ne parvenez toujours pas à ouvrir le couvercle, téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

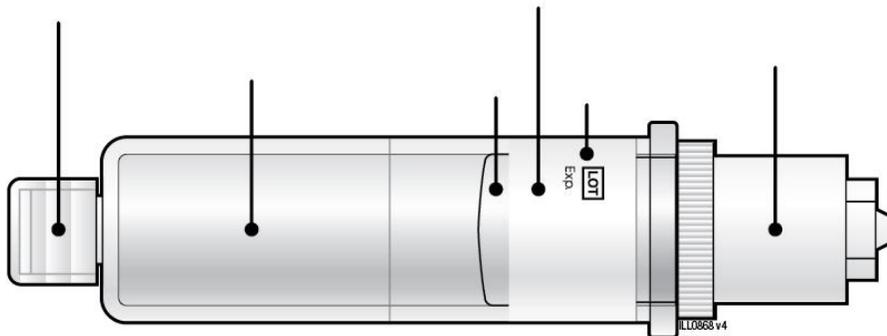
N'appuyez pas sur le bouton déclencheur avant d'être prêt à faire l'injection.



- F. Inspectez la cartouche.

Étiquette de la cartouche

Extrémité inférieure de la cartouche	Médicament	Piston blanc	Date de péremption	Extrémité supérieure de la cartouche (ne pas faire tourner)
--------------------------------------	------------	--------------	--------------------	---



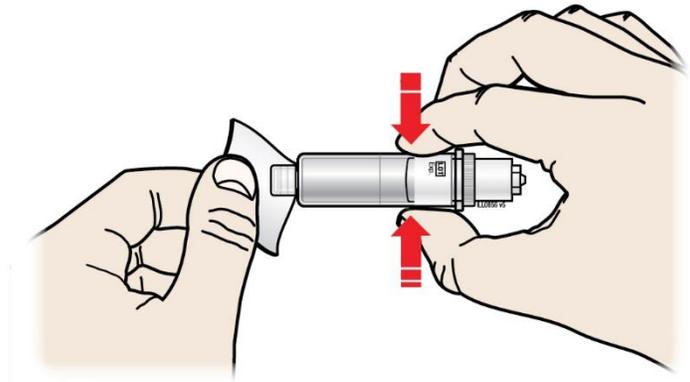
Assurez-vous que le médicament dans la cartouche est limpide et incolore à jaunâtre.

- **N'utilisez pas** la cartouche si le médicament est trouble, a changé de couleur ou contient des flocons ou des particules.
- **N'utilisez pas** la cartouche si n'importe quelle partie de la cartouche semble craquée ou brisée.

- **N'utilisez pas** la cartouche si une partie est manquante ou n'est pas fixée solidement.
- **N'utilisez pas** la cartouche si la date de péremption est passée.

Dans n'importe laquelle des situations précisées ci-dessus, utilisez un nouveau minidoseur automatique et une nouvelle cartouche préremplie et téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

G. Nettoyez l'extrémité inférieure de la cartouche.

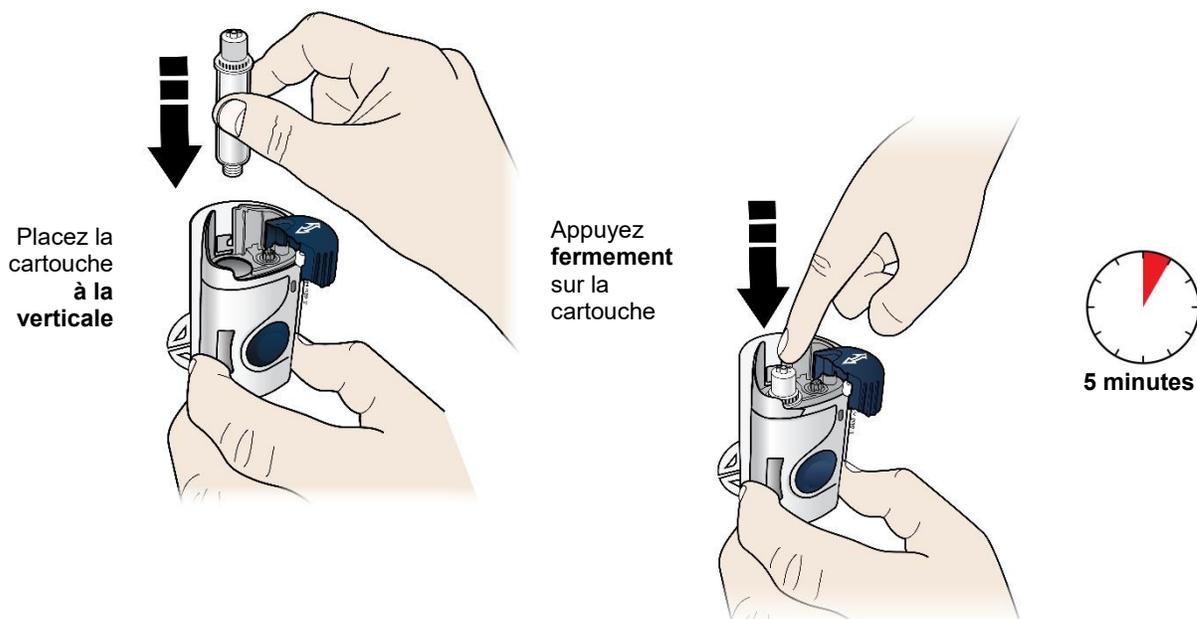


Prendre ici

Tenez le corps de la cartouche et nettoyez l'extrémité inférieure de la cartouche avec un tampon d'alcool.

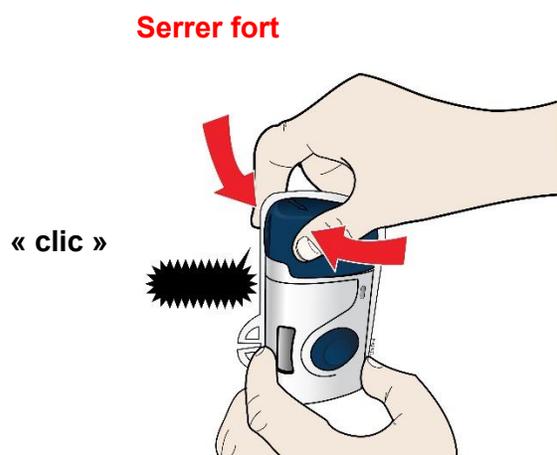
- **Ne touchez pas** au dessous de la cartouche après l'avoir nettoyé avec un tampon d'alcool.
- **Ne retirez pas** et **ne faites pas** tourner l'extrémité supérieure ou l'extrémité inférieure de la cartouche.

- H. Placez la cartouche nettoyée dans le minidoseur automatique et appuyez fermement sur le dessus jusqu'à ce qu'elle soit bien en place. **N'insérez pas** la cartouche plus de 5 minutes avant l'injection, sinon le médicament pourrait sécher.



Insérez l'extrémité inférieure de la cartouche en premier.

- **Ne touchez pas** au bouton déclencheur avant d'avoir fixé à votre peau le minidoseur automatique contenant la cartouche.
- I. Faites pivoter le couvercle vers la gauche, puis serrez-le fort jusqu'à ce vous entendiez un bruit sec indiquant qu'il est fermé. Lorsque vous refermez le couvercle, appliquez une pression suffisante et assurez-vous que les pièces s'emboîtent avant de passer à l'étape suivante.



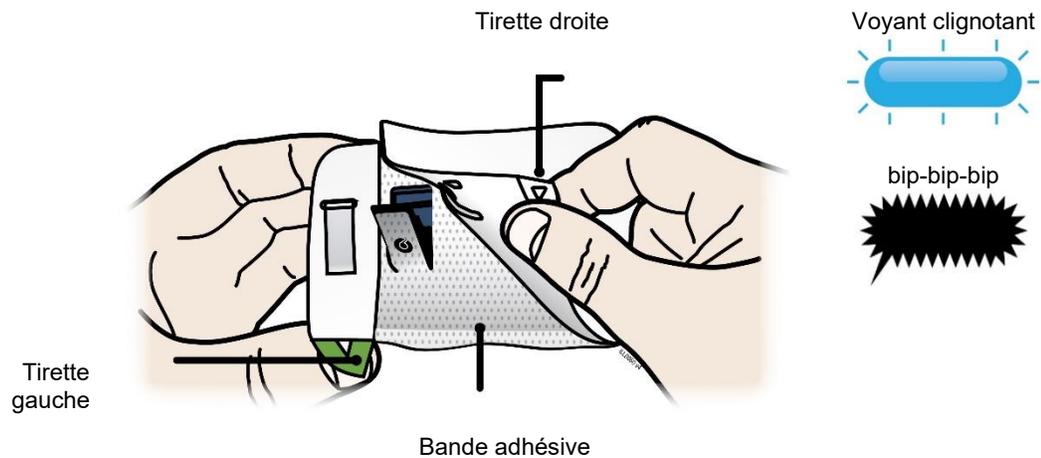
Assurez-vous d'avoir bien inséré la cartouche dans le minidoseur automatique avant de refermer le compartiment.

- **Ne** refermez **pas** le couvercle si la cartouche est manquante ou n'est pas insérée complètement.
- **Ne** touchez **pas** au bouton déclencheur avant d'avoir fixé à votre peau le minidoseur automatique contenant la cartouche.

Important : Après avoir inséré la cartouche dans le minidoseur automatique, passez sans tarder à l'étape suivante.

3^e étape : Faire l'injection

- J. **Retirez les 2** tirettes vertes pour exposer l'adhésif. Le minidoseur automatique est allumé quand le voyant d'état bleu clignote.

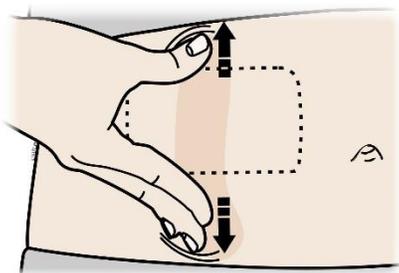


Vous devez retirer **les 2** tirettes vertes pour allumer le minidoseur automatique contenant la cartouche. Vous entendrez un son (« bip ») et le voyant d'état bleu clignotera.

- **Ne** touchez **pas** à la bande adhésive.
- **Ne** touchez **pas** au bouton déclencheur avant d'avoir fixé à votre peau le minidoseur automatique contenant la cartouche.
- **Ne** touchez **pas** à la zone du capuchon de l'aiguille et **ne** la contaminez **pas**.
- **Ne** fixez **pas** le minidoseur automatique contenant la cartouche à votre peau si le voyant d'état clignote en rouge continuellement.
- **Ne** retirez **pas** l'endos de la bande adhésive du minidoseur automatique.
- **Ne** repliez **pas** la bande adhésive sur elle-même.

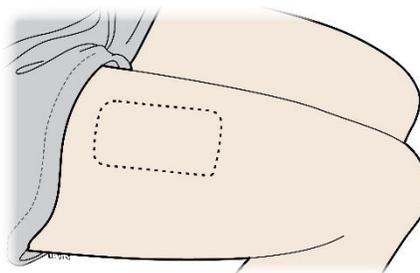
- K. Choisissez l'endroit où vous effectuerez l'injection à l'aide du minidoseur automatique. Utilisez la partie externe du bras seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection.

Emplacement sur l'abdomen



Méthode de l'étirement pour l'abdomen

Emplacement sur la cuisse



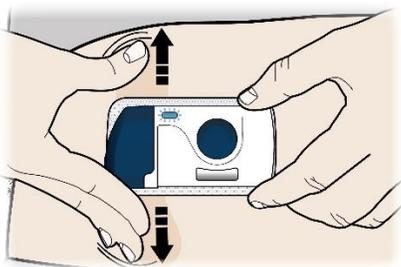
OU

Ne pas étirer la peau de la cuisse

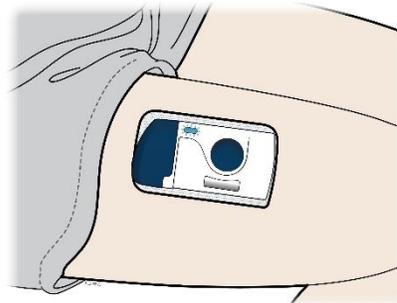
Important : Ajustez votre posture pour éviter que la peau ne se plie ou ne forme un renflement.

- L. Quand le voyant bleu clignote, le minidoseur automatique est prêt. **Gardez la peau étirée** (pour l'abdomen seulement). Tenez le minidoseur automatique contenant la cartouche de manière à voir le voyant bleu et placez-le sur votre peau. Vous pourriez entendre des bips.

Positionnement sur l'abdomen



Positionnement sur la cuisse



OU

Voyant clignotant



bip-bip-bip

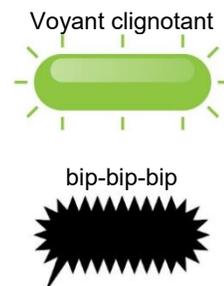
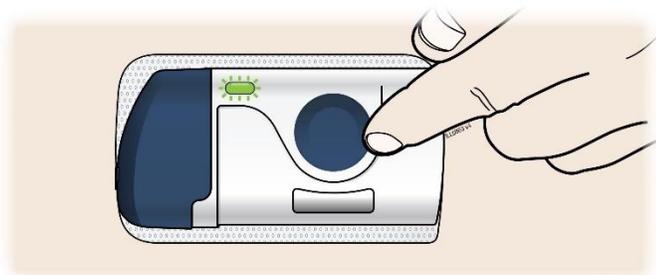


Le minidoseur automatique contenant la cartouche sera à plat sur votre peau. Assurez-vous que toute la bande adhésive est fixée à votre peau. Passez le doigt tout autour du bord de l'adhésif pour bien le fixer.

Assurez-vous que vos vêtements ne nuisent pas au minidoseur automatique contenant la cartouche et que le voyant bleu est visible en tout temps.

- **Ne tentez pas** de repositionner le minidoseur automatique contenant la cartouche une fois qu'il est fixé à votre peau.

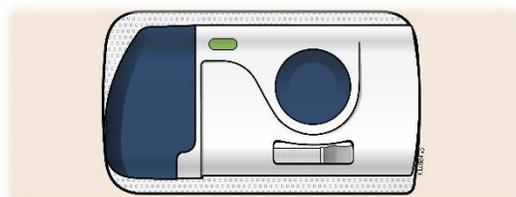
M. Appuyez fermement sur le bouton déclencheur puis retirez votre doigt. Un voyant vert clignotant et un clic vous indiquent que l'injection est commencée.



- Vous pourriez entendre un bruit de pompe.
- Vous pourriez sentir un pincement.
- Assurez-vous que le voyant d'état est vert et clignote.
- Vous pourriez entendre des bips indiquant que votre injection est commencée.

Important : Si le médicament coule du minidoseur automatique contenant la cartouche, téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

N. L'injection prend environ 5 minutes. Une fois l'injection terminée, le voyant d'état devient **uniformément vert** et cesse de clignoter, et le dispositif émet des bips.



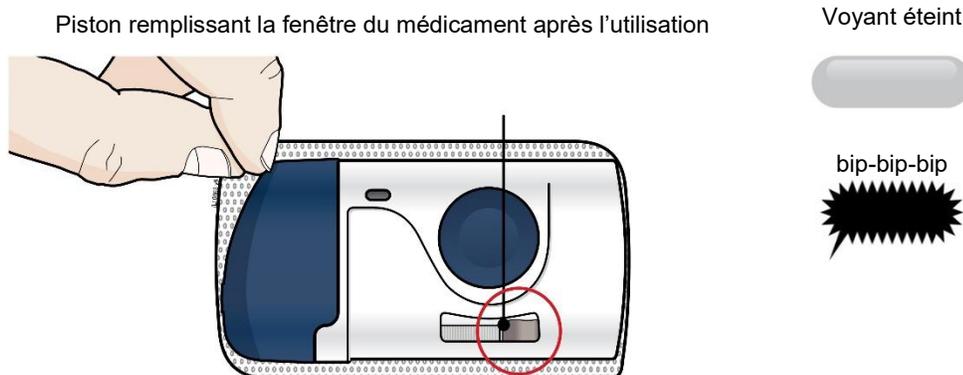
Il est normal d'entendre un bruit de pompe intermittent durant l'injection.

L'injection est terminée quand :

- le voyant d'état devient **uniformément vert**;
- vous entendez plusieurs bips;
- le piston remplit la fenêtre du médicament.

4^e étape : Après l'injection

- O. Une fois l'injection terminée, saisissez la bande adhésive et décollez délicatement le minidoseur automatique de la peau. Après l'avoir enlevé, vérifiez la fenêtre du médicament. Le voyant vert devrait être éteint.



Vérifiez si le piston enfoncé remplit complètement la fenêtre du médicament et si le voyant vert est éteint, ce qui indique que toute la quantité du médicament a été injectée. Si le piston ne remplit pas complètement la fenêtre du médicament, téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

- Le minidoseur automatique utilisé émettra un bip quand il sera retiré de la peau.
 - Il est normal de voir quelques gouttes de liquide sur la peau après le retrait du minidoseur automatique utilisé.
- P. Jetez le minidoseur automatique utilisé dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

Le minidoseur automatique contient des piles, des composants électroniques et une aiguille.

Placez immédiatement le minidoseur automatique utilisé dans un contenant pour objets pointus ou tranchants. **Ne jetez pas** le minidoseur automatique dans les ordures ménagères.



Si vous n'avez pas de contenant pour objets pointus ou tranchants, vous pouvez employer un autre contenant qui répond aux critères suivants :

- fait de plastique ultrarésistant;
- se ferme au moyen d'un couvercle bien ajusté, résistant aux perforations et qui empêche les objets pointus ou tranchants de s'en échapper;
- reste debout et stable pendant l'emploi;
- résistant aux fuites et
- correctement étiqueté de manière à avertir qu'il contient des déchets dangereux.

Lorsque le contenant pour objets pointus ou tranchants est presque plein, vous devez vous conformer aux exigences locales concernant la manière correcte de se débarrasser d'un tel

contenant. Il pourrait y avoir des lois provinciales ou locales régissant la manière de jeter les aiguilles et les seringues usagées.

- **Ne retirez pas** la cartouche utilisée du minidoseur automatique.
- **Ne réutilisez pas** le minidoseur automatique.

Ne recyclez pas le minidoseur automatique ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

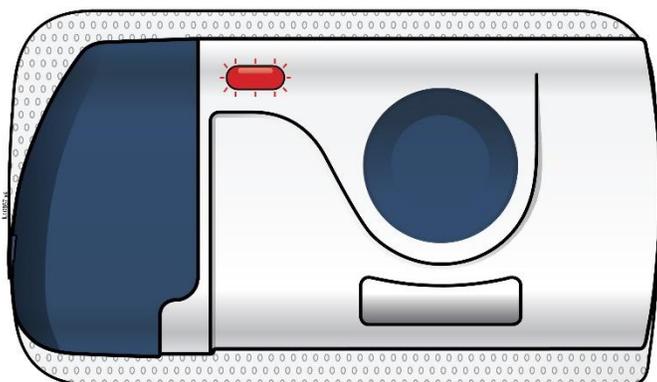
Important : Conservez toujours le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la portée des enfants.

Q. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. **Ne frottez pas** le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

Dépannage

Que dois-je faire si le voyant d'état du minidoseur automatique contenant la cartouche est rouge et clignote continuellement et que le dispositif émet des bips?



Voyant d'avertissement
clignotant



bip-bip-bip-bip-bip



Cessez l'utilisation du minidoseur automatique contenant la cartouche. Si le minidoseur automatique est fixé à votre peau, retirez-le avec soin. Téléphonnez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Questions fréquemment posées :

Que dois-je faire si j'entends le minidoseur automatique émettre des bips et qu'un voyant rouge clignote quand le dispositif est fixé à ma peau?

Cela signifie qu'une erreur s'est produite. En pareil cas, l'injection sera interrompue automatiquement. Retirez le minidoseur automatique en le décollant lentement et délicatement de votre peau, puis téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Que dois-je faire si le minidoseur automatique se détache de mon corps pendant l'injection?

Bien que cela soit peu probable, si le minidoseur automatique se détache pendant l'injection, il émettra des bips, le voyant rouge clignotera et le minidoseur automatique cessera de fonctionner. Le minidoseur automatique contenant la cartouche ne peut plus

être utilisé; vous ne devez pas le replacer sur votre peau. Téléphonnez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Qu'arrivera-t-il si j'enfonce le bouton déclencheur avant de fixer le minidoseur automatique à ma peau?

Si vous avez retiré l'endos de la bande adhésive et appuyé sur le bouton déclencheur, le minidoseur automatique émettra des bips et le voyant d'état sera rouge et clignotera. Le minidoseur automatique ne fera pas l'injection. Arrêtez de l'utiliser et téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Que dois-je faire si le minidoseur automatique n'émet pas de bip et que le voyant d'état bleu ne clignote pas quand je retire les tirettes?

Vérifiez si les 2 tirettes vertes ont été complètement retirées du minidoseur automatique, y compris le papier adhésif qui recouvre la pile et le capuchon de l'aiguille. Si les 2 tirettes vertes ont été complètement retirées et que le minidoseur automatique ne s'allume toujours pas, utilisez un nouveau minidoseur automatique et une nouvelle cartouche préremplie. Téléphonnez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Que dois-je faire si j'enfonce le bouton déclencheur et qu'il ne se passe rien?

Retirez le minidoseur automatique en le décollant lentement et délicatement de votre peau. Ne réappliquez pas le même minidoseur automatique que vous venez de retirer. Téléphonnez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Que dois-je faire si je ne parviens pas à ouvrir le couvercle du compartiment de la cartouche pour insérer la cartouche?

Pour ouvrir le couvercle du minidoseur automatique, appuyez sur le côté gauche du couvercle pour dégager le loquet. Si le couvercle ne s'ouvre toujours pas, téléphonez au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

Conditions additionnelles concernant le milieu de fonctionnement

L'humidité relative doit se situer entre 15 et 85 %.

La plage d'altitude s'étend de -300 mètres à 3 500 mètres.

Pendant l'injection, tenir le minidoseur automatique à une distance d'au moins 30 centimètres (12 pouces) des autres appareils électroniques comme les téléphones cellulaires.

Avertissement : Ne pas modifier le dispositif.

La plage de température de fonctionnement du minidoseur automatique s'étend de 15 à 40 °C.

www.devicepatents.com (site en anglais)

TABLEAU DES SYMBOLES				
 Ne pas réutiliser	 Numéro de série	 Pièce appliquée de type BF	 Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé	 Minidoseur automatique contenant 420 mg/3,5 mL (120 mg/mL)
 Stérilisé à l'oxyde d'éthylène	 Consulter le mode d'emploi	 Numéro de lot	 Craint l'humidité	 Ouvrir ici

Dose habituelle

Prévention des événements cardiovasculaires et hyperlipidémie primaire chez les adultes (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse) et hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 10 ans et plus

La dose habituelle de REPATHA est de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois. Si vous ou votre enfant, de même que votre médecin, avez décidé de changer le schéma posologique, prenez la première dose du nouveau schéma le jour prévu pour la prise de la dose suivante du schéma précédent.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Adultes et enfants (10 ans et plus) : La dose habituelle de REPATHA est de 420 mg, soit 1 fois par mois ou toutes les 2 semaines. Si vous ou votre enfant recevez un traitement d'aphérèse, vous pouvez commencer le traitement par REPATHA à la dose de 420 mg toutes les 2 semaines et faire correspondre son administration avec l'horaire de l'aphérèse.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de REPATHA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ou votre enfant prenez REPATHA toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois et que vous oubliez une dose ou que vous n'êtes pas en mesure de la prendre au moment prévu, administrez-vous la dose oubliée dès que vous y pensez s'il reste plus de 7 jours avant le moment prévu pour l'administration de la dose suivante. Si l'administration de la dose suivante est prévue dans 7 jours ou moins, administrez la dose suivante conformément au calendrier initial. Vous reprendrez ainsi le calendrier initial. Si vous ou votre enfant avez un doute sur le moment approprié pour prendre REPATHA après l'oubli d'une dose, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REPATHA?

Comme tous les médicaments, REPATHA peut causer des effets secondaires, mais il n'y en a pas dans tous les cas. REPATHA peut causer une réaction allergique. Si n'importe quel symptôme d'une réaction allergique se manifeste chez vous ou chez votre enfant – y compris une éruption cutanée grave, une rougeur ou des démangeaisons graves, une enflure du visage ou de la difficulté à respirer –, appelez immédiatement un professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à la salle d'urgence la plus près de chez vous.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez présenter lorsque vous prenez REPATHA. Si vous ou votre enfant présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui ne fait pas partie de cette liste ou qui est assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, avisez votre professionnel de la santé.

- Grippe ou symptômes rappelant les symptômes de la grippe (fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume (comme un écoulement nasal), mal de gorge ou infection des sinus (rhinopharyngite ou infection des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Douleur au dos
- Douleur aux articulations (arthralgie)
- Douleur musculaire (myalgie) s'accompagnant ou non de faiblesse musculaire
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose, douleur, enflure ou saignement)
- Réactions allergiques, y compris éruption cutanée, urticaire (petits boutons rouges accompagnés de démangeaisons) et dans de rares cas, enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke)

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans son emballage original. Si REPATHA est retiré du réfrigérateur, il doit être conservé à une température ambiante contrôlée maximale de 25 °C, dans l'emballage original, et doit être

utilisé dans les 30 jours. Protégez REPATHA de la lumière directe et des températures supérieures à 25 °C. Ne congelez pas le produit. N'agitez pas le produit.

Gardez REPATHA et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments qui n'ont plus d'utilité.

Pour en savoir davantage au sujet de REPATHA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), par l'intermédiaire du programme de soutien aux patients REPÈRERepatha^{MD}, au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou sur le site www.repatha.ca.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 9 décembre 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrRepatha^{MD}

évolocumab injection

Seringue préremplie* à usage unique

Lisez ce qui suit attentivement avant que vous ou votre enfant commenciez à prendre **REPATHA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REPATHA**. Conservez ce dépliant, car vous pourriez avoir besoin de le relire.

Pourquoi REPATHA est-il utilisé?

REPATHA est utilisé :

- en association avec un régime alimentaire et le traitement habituel (y compris les statines, des médicaments servant à abaisser le taux de cholestérol) pour réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de certaines interventions cardiaques (visant à rétablir la circulation du sang au cœur) grâce à une réduction supplémentaire du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire;
- en association avec un régime alimentaire, seul ou avec d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, chez les adultes atteints d'hyperlipidémie primaire (taux élevé de C-LDL dans le sang) afin de réduire le taux de C-LDL;
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale hétérozygote);
- en association avec un régime alimentaire et d'autres traitements servant à abaisser le taux de cholestérol, afin de réduire le taux de C-LDL chez les personnes de 10 ans et plus qui ont besoin d'une réduction additionnelle du taux de C-LDL dans leur sang en raison d'un trouble héréditaire (hypercholestérolémie familiale homozygote).

Comment REPATHA agit-il?

REPATHA est un médicament qui sert à réduire le taux de cholestérol. REPATHA réduit les taux de cholestérol total, de « mauvais » cholestérol (le cholestérol LDL) et de substances grasses appelées triglycérides qui se trouvent dans le sang. De plus, REPATHA augmente le taux du « bon » cholestérol (le cholestérol HDL).

L'évolocumab, l'ingrédient actif de REPATHA, agit en aidant le foie à retirer le mauvais cholestérol du sang. Le cholestérol est l'une de plusieurs substances grasses présentes dans la circulation sanguine. Le taux de cholestérol total reflète principalement la quantité de

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

cholestérol LDL et de cholestérol HDL. Le cholestérol LDL est souvent qualifié de « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'accumuler dans les parois des artères et former une plaque. Cette plaque peut finir par causer un rétrécissement des artères. Le rétrécissement peut, à son tour, ralentir ou empêcher la circulation du sang jusqu'aux organes vitaux tels que le cœur et le cerveau. Cet obstacle à la circulation du sang peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, en plus de causer d'autres problèmes de santé. Le cholestérol HDL est souvent qualifié de « bon » cholestérol parce qu'il aide à prévenir l'accumulation du mauvais cholestérol dans les artères et protège ainsi contre les maladies du cœur. Quant aux triglycérides, une autre forme de substance grasse présente dans le sang, ils peuvent augmenter le risque de maladie du cœur.

Quels sont les ingrédients de REPATHA?

Ingrédient médicamenteux : évolocumab

Ingrédients non médicamenteux : acide acétique glacial, eau pour injection, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et proline.

REPATHA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Votre médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- Auto-injecteur prérempli de 1 mL à usage unique (SureClick^{MD}). Chaque auto-injecteur prérempli de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).
- Cartouche préremplie de 3,5 mL avec minidoseur automatique. Chaque cartouche préremplie de 3,5 mL contient 420 mg d'évolocumab (120 mg/mL).
- Seringue préremplie* de 1 mL à usage unique. Chaque seringue préremplie* de 1 mL contient 140 mg d'évolocumab (140 mg/mL).

N'utilisez pas REPATHA si :

- Vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique à REPATHA ou à n'importe lequel des ingrédients de REPATHA.

Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez REPATHA afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les problèmes de santé que vous ou votre enfant présentez, notamment :

- Si vous ou votre enfant prenez REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces produits.
- Si vous ou votre enfant avez des allergies ou êtes allergique au caoutchouc ou au latex. Le capuchon de l'aiguille fixée à la seringue préremplie* à usage unique et celui de l'aiguille à l'intérieur de l'auto-injecteur SureClick^{MD} prérempli à usage unique contiennent du caoutchouc naturel sec. Le minidoseur automatique avec cartouche préremplie ne contient pas de caoutchouc naturel sec.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Autres mises en garde à connaître

Enfants et adolescents

L'utilisation de REPATHA a été évaluée chez les enfants de 10 ans et plus qui présentent une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou homozygote.

L'utilisation de REPATHA n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 10 ans, ni chez les enfants présentant d'autres types d'hypercholestérolémie.

Grossesse et allaitement

REPATHA n'a pas fait l'objet d'études chez la femme enceinte. Il n'a pas été établi si REPATHA peut, ou non, avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.

Si vous souhaitez devenir enceinte ou pensez l'être pendant le traitement par REPATHA :

- Dites-le à votre médecin.
- Si vous prenez également une statine en même temps que REPATHA, cessez de prendre REPATHA et lisez le feuillet d'information fourni dans l'emballage de la statine que vous prenez avec REPATHA.

Les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par REPATHA ou leur professionnel de la santé sont invités à signaler la grossesse à Amgen au 1-866-502-6436.

Il n'a pas été établi si, oui ou non, REPATHA passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, il est important d'en informer votre médecin. Le médecin vous aidera à décider si vous devriez cesser l'allaitement ou si vous devriez plutôt cesser la prise de REPATHA, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement maternel pour le nourrisson et des bienfaits de REPATHA pour la mère.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REPATHA :

Aucune interaction médicamenteuse importante n'a été identifiée en ce qui concerne REPATHA. Aucune étude n'a été réalisée sur les interactions entre REPATHA et d'autres médicaments.

Comment faut-il prendre REPATHA?

REPATHA est administré sous la forme d'une injection sous la peau (injection sous-cutanée). REPATHA se présente sous les formes précisées ci-dessous. Le médecin vous prescrira la présentation qui vous convient le mieux, à vous ou à votre enfant :

- l'auto-injecteur prérempli à usage unique (SureClick^{MD}),
- le minidoseur automatique à usage unique ou
- la seringue préremplie* à usage unique.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Si le médecin décide que vous, votre enfant ou une personne aidante pouvez faire l'injection de REPATHA, vous, votre enfant ou cette personne aidante devrez recevoir une formation sur les bonnes techniques pour préparer et injecter REPATHA. N'essayez pas de faire l'injection de REPATHA avant que le professionnel de la santé vous ait montré les bonnes techniques, à vous ou à votre enfant.

Prenez toujours REPATHA exactement comme le médecin vous a dit de le faire, à vous ou à votre enfant. En cas d'incertitude, vérifiez auprès du médecin.

- Avant de commencer le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez suivre un régime alimentaire pour réduire le taux de cholestérol.
- Durant le traitement par REPATHA, vous ou votre enfant devriez poursuivre ce régime qui aide à réduire le taux de cholestérol.

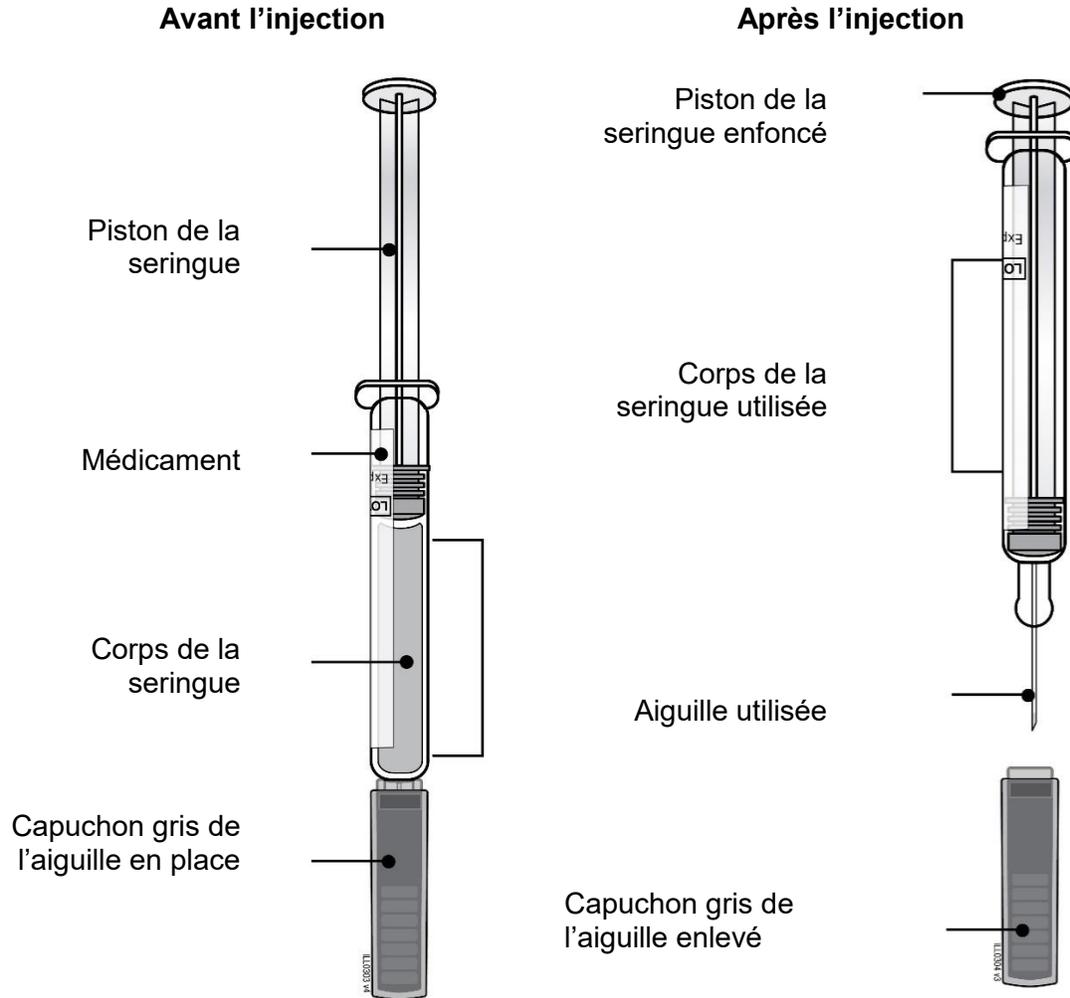
Si le médecin vous a prescrit, à vous ou à votre enfant, REPATHA en association avec une statine ou un autre médicament servant à réduire le taux de cholestérol, suivez les instructions du médecin concernant la manière de prendre ces médicaments ensemble. En outre, veuillez lire le feuillet d'information fourni dans l'emballage de chacun de ces autres produits pour connaître les directives concernant la posologie.

Si vous ou votre enfant avez d'autres questions sur la manière d'utiliser REPATHA, veuillez parler à votre médecin.

Seringue préremplie* à usage unique REPATHA :

Les instructions suivantes portent sur la préparation et l'injection de REPATHA au moyen d'une seringue préremplie* à usage unique.

Diagramme des pièces



Important : L'aiguille se trouve à l'intérieur.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Important

Lisez les renseignements importants ci-dessous avant d'utiliser une seringue préremplie* à usage unique REPATHA.

- Conservez la seringue préremplie* REPATHA dans son emballage original pour protéger le produit de la lumière durant l'entreposage.
 - La seringue préremplie* REPATHA doit être conservée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C.
 - Il est important de ne pas tenter de vous faire vous-même l'injection, à moins d'avoir reçu la formation nécessaire de votre professionnel de la santé.
 - Le capuchon gris de l'aiguille fixée à la seringue préremplie* REPATHA est fait de caoutchouc naturel sec (un dérivé du latex). Prévenez votre professionnel de la santé si vous êtes allergique au latex.
 - Conservez la seringue préremplie* REPATHA hors de la vue et de la portée des enfants.
- x À NE PAS FAIRE :**
- N'utilisez pas la seringue préremplie* REPATHA si l'emballage est ouvert ou endommagé.
 - Ne congelez pas la seringue préremplie* REPATHA et n'en utilisez pas une qui a été congelée.
 - N'utilisez pas la seringue préremplie* REPATHA si elle a été échappée sur une surface dure. Une partie de la seringue préremplie* REPATHA pourrait être brisée même si vous ne voyez pas de fêlure. Utilisez une nouvelle seringue préremplie* REPATHA.
 - Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille fixée à la seringue préremplie* REPATHA avant le moment même de l'injection.

Un professionnel de la santé qui connaît bien REPATHA devrait pouvoir répondre à vos questions. Pour de plus amples renseignements, communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈRERepatha^{MD} au 1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou consultez le site www.repatha.ca.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

1^{re} étape : Préparer le médicament

A. Retirez l'emballage qui contient la seringue préremplie* REPATHA du réfrigérateur et attendez 30 minutes.

Avant de faire l'injection, attendez au moins 30 minutes pour que la seringue préremplie*, toujours dans son emballage, atteigne naturellement la température ambiante.

Vérifiez que le nom REPATHA figure bien sur l'étiquette de l'emballage.

x À NE PAS FAIRE :

- N'essayez pas de réchauffer la seringue préremplie* REPATHA à l'aide d'une source de chaleur comme l'eau chaude ou un four à micro-ondes.
- N'exposez pas la seringue préremplie* REPATHA aux rayons directs du soleil.
- N'agitez pas la seringue préremplie* REPATHA.

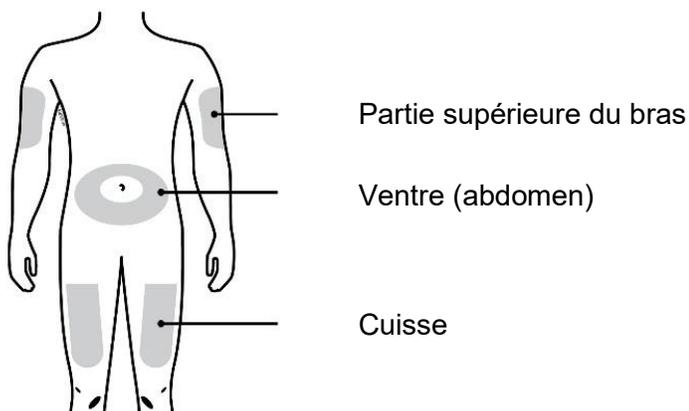
B. Rassemblez tout le matériel nécessaire à l'injection.

Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon. **Sur une surface plane, propre et bien éclairée, placez les articles suivants :**

- une seringue préremplie* REPATHA dans son emballage,
- des tampons d'alcool,
- un tampon d'ouate ou une compresse de gaze,
- un pansement adhésif et
- un contenant pour jeter les objets pointus ou tranchants.

x Vous **NE** devez **PAS** utiliser la seringue préremplie* REPATHA si la date de péremption indiquée sur l'emballage est passée.

C. Choisissez un point d'injection.

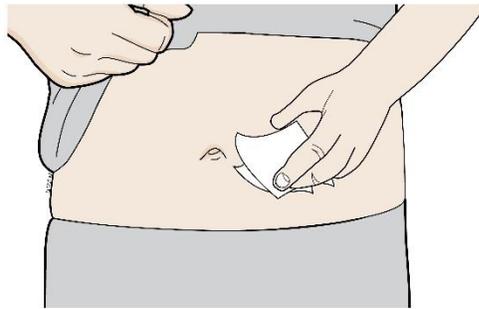


* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Vous pouvez faire l'injection aux endroits suivants :

- la cuisse;
 - le ventre (l'abdomen), sauf dans un rayon de **5** centimètres (2 pouces) autour du nombril;
 - la partie supérieure externe du bras (seulement si quelqu'un d'autre fait l'injection).
- x NE** choisissez **PAS** un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

D. Nettoyez le point d'injection.



Nettoyez le point d'injection à l'aide d'un tampon d'alcool. Laissez sécher la peau avant de faire l'injection.

- x NE** touchez **PLUS** au point d'injection avant de faire l'injection.

Important : Changez d'endroit chaque fois que vous faites une injection. Si vous devez faire l'injection au même endroit, assurez-vous de ne pas la faire exactement au même point d'injection que la dernière fois.

NE faites **PAS** l'injection à un endroit où la peau est sensible, rouge, dure ou couverte d'une ecchymose (un « bleu »). Évitez les endroits portant des cicatrices ou des vergetures.

E. Retirez la seringue préremplie* de sa barquette.



* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

Pour retirer la seringue :

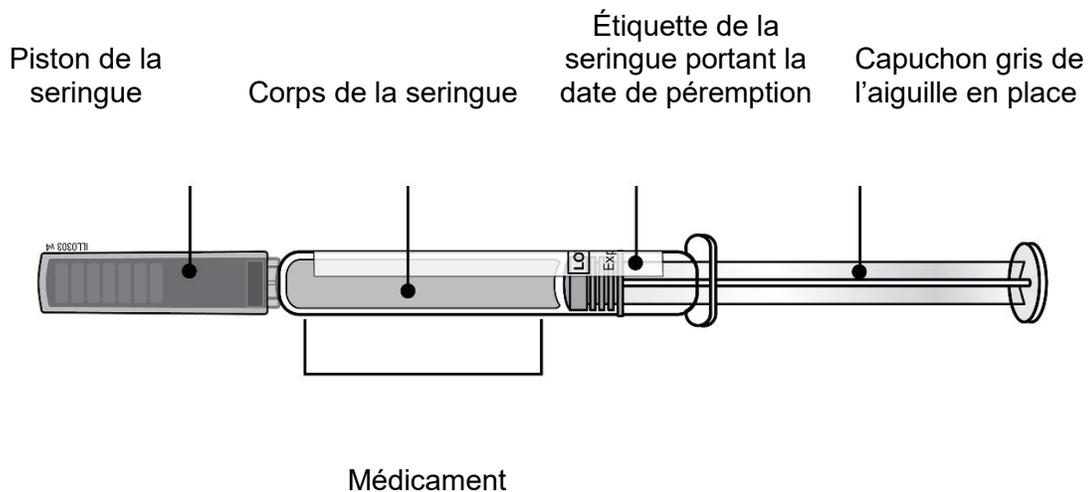
- Enlevez le papier qui recouvre le dessus de la barquette.
- Placez la barquette dans votre main.
- Retournez-la et appuyez doucement au milieu du dessous de la barquette pour dégager la seringue et la faire tomber dans votre paume.
- Si la seringue préremplie* ne se dégage pas, appuyez doucement sur le dessous de la barquette.

x À NE PAS FAIRE :

- Ne prenez pas (et ne tirez pas sur) la seringue préremplie* par le piston ou le capuchon gris de l'aiguille. Cela pourrait endommager la seringue.
- Ne retirez pas le capuchon gris de l'aiguille de la seringue préremplie* avant le moment même de l'injection.

Important : Tenez toujours la seringue préremplie* par le corps de la seringue.

F. Examinez le médicament et la seringue.



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

Vérifiez les points suivants :

- Le nom REPATHA figure sur l'étiquette de la seringue préremplie*.
- Le médicament dans la seringue préremplie* est limpide et incolore à jaunâtre.
- x N'utilisez PAS** la seringue préremplie* si :
 - n'importe quelle partie de la seringue préremplie* semble craquée ou brisée;
 - le capuchon gris de l'aiguille est absent ou n'est pas fixé solidement;

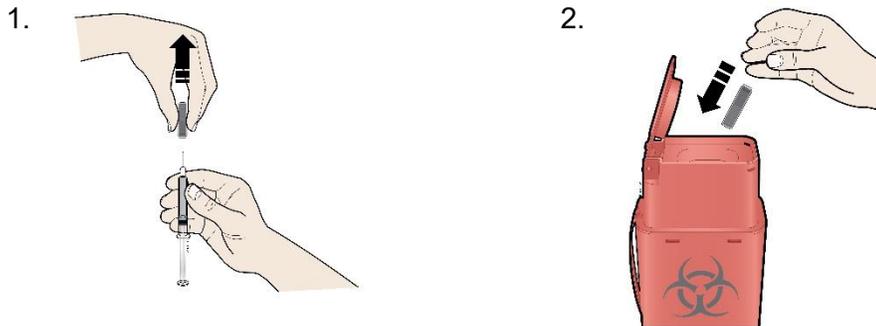
* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.

- la solution a changé de couleur ou contient de gros grumeaux, des flocons ou des particules colorées;
- la date de péremption indiquée sur la seringue préremplie* est passée.

Dans n'importe lequel des cas ci-dessus, utilisez une nouvelle seringue préremplie* et communiquez avec le personnel du programme de soutien aux patients REPÈREpatha^{MD} au 1-888-Repatha (1-888-737-2842).

2^e étape : Se préparer à l'injection

G. Avec précaution, retirez le capuchon gris de l'aiguille en tirant dessus à la verticale dans une direction opposée à celle de votre corps.



Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille; cela est normal.

Placez immédiatement le capuchon gris dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.

x À NE PAS FAIRE :

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

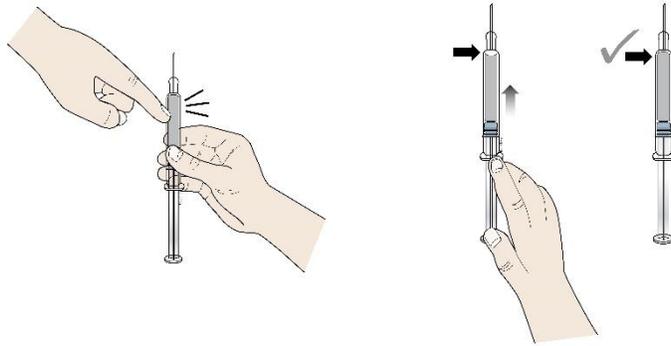
H. Enlevez la bulle d'air ou l'espace vide.

Vous pourriez voir une bulle d'air ou un espace vide dans la seringue préremplie* REPATHA.

Si vous remarquez une bulle d'air ou un espace vide :

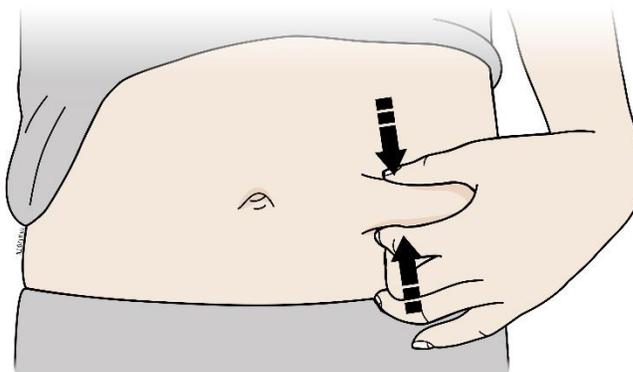
- Tenez la seringue préremplie* en pointant l'aiguille vers le plafond.
- Tapotez doucement le corps de la seringue de vos doigts jusqu'à ce que la bulle d'air ou l'espace vide se déplace jusqu'en haut de la seringue.
- Lentement et doucement, poussez le piston de la seringue vers le haut de manière à faire sortir l'air de la seringue préremplie*. Faites bien attention de ne pas expulser le médicament.

* Les seringues préremplies ne sont pas offertes au Canada.



✗ **NE** tapotez **PAS** l'aiguille fixée à la seringue.

I. **PINCEZ** la peau au point d'injection pour créer un repli ayant une surface ferme.

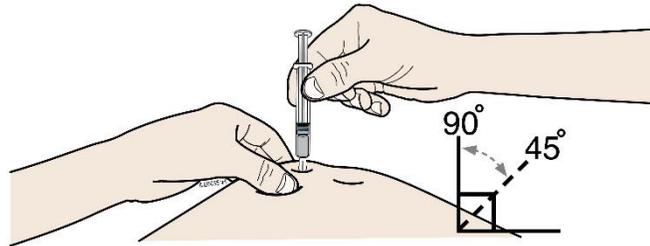


Pincez fermement la peau entre le pouce et les doigts pour créer un repli de peau d'environ 5 centimètres (2 pouces) de large.

Important : Il est important de garder la peau pincée pendant l'injection.

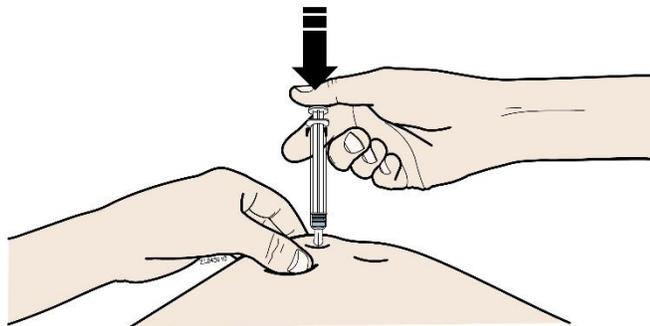
3^e étape : Faire l'injection

- J. Gardez la peau **PINCÉE**. Enfoncez l'aiguille dans la peau à un angle de 45 à 90 degrés.

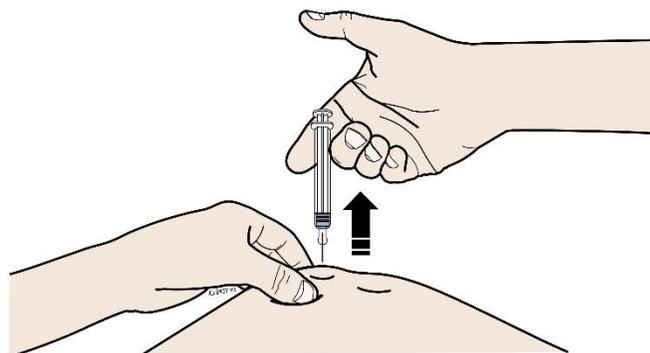


- ✗ Pendant l'insertion de l'aiguille, **NE** placez **PAS** vos doigts sur le piston de la seringue.

- K. En exerçant une pression lente et constante sur le piston, **ENFONCEZ** complètement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide.



- L. Quand vous avez terminé, **ENLEVEZ** votre pouce du piston et retirez doucement l'aiguille de la peau.



- ✗ **NE** remplacez **PAS** le capuchon gris de l'aiguille sur la seringue utilisée.

4^e étape : Après l'injection

- M. **Placez immédiatement la seringue utilisée dans le contenant pour objets pointus ou tranchants.**



x À NE PAS FAIRE :

- Ne réutilisez pas une seringue déjà utilisée.
- N'injectez pas le médicament qui reste dans la seringue utilisée.
- Ne recyclez pas la seringue ou le contenant pour objets pointus ou tranchants, et ne les jetez pas dans les ordures ménagères.

Important : Conservez la seringue utilisée et le contenant pour objets pointus ou tranchants hors de la vue et de la portée des enfants.

N. Examinez le point d'injection.

S'il y a du sang, pressez un tampon d'ouate ou une compresse de gaze sur le point d'injection. Appliquez un pansement adhésif au besoin.

- x NE frottez PAS le point d'injection.**

Dose habituelle

Prévention des événements cardiovasculaires et hyperlipidémie primaire chez les adultes (y compris l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse) et hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les enfants de 10 ans et plus

La dose habituelle de REPATHA est de 140 mg toutes les 2 semaines ou de 420 mg 1 fois par mois. Si vous ou votre enfant, de même que votre médecin, avez décidé de changer le schéma posologique, prenez la première dose du nouveau schéma le jour prévu pour la prise de la dose suivante du schéma précédent.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Adultes et enfants (10 ans et plus) : La dose habituelle de REPATHA est de 420 mg, soit 1 fois par mois ou toutes les 2 semaines. Si vous ou votre enfant recevez un traitement d'aphérese, vous pouvez commencer le traitement par REPATHA à la dose de 420 mg toutes les 2 semaines et faire correspondre son administration avec l'horaire de l'aphérese.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de REPATHA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous ou votre enfant prenez REPATHA toutes les 2 semaines ou 1 fois par mois et que vous oubliez une dose ou que vous n'êtes pas en mesure de la prendre au moment prévu, administrez-vous la dose oubliée dès que vous y pensez s'il reste plus de 7 jours avant le moment prévu pour l'administration de la dose suivante. Si l'administration de la dose suivante est prévue dans 7 jours ou moins, administrez la dose suivante conformément au calendrier initial. Vous reprendrez ainsi le calendrier initial. Si vous ou votre enfant avez un doute sur le moment approprié pour prendre REPATHA après l'oubli d'une dose, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REPATHA?

Comme tous les médicaments, REPATHA peut causer des effets secondaires, mais il n'y en a pas dans tous les cas. REPATHA peut causer une réaction allergique. Si n'importe quel symptôme d'une réaction allergique se manifeste chez vous ou chez votre enfant – y compris une éruption cutanée grave, une rougeur ou des démangeaisons graves, une enflure du visage ou de la difficulté à respirer –, appelez immédiatement un professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement à la salle d'urgence la plus près de chez vous.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez présenter lorsque vous prenez REPATHA. Si vous ou votre enfant présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui ne fait pas partie de cette liste ou qui est assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, avisez votre professionnel de la santé.

- Grippe ou symptômes rappelant les symptômes de la grippe (fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons)
- Rhume (comme un écoulement nasal), mal de gorge ou infection des sinus (rhinopharyngite ou infection des voies respiratoires supérieures)
- Nausées
- Douleur au dos
- Douleur aux articulations (arthralgie)
- Douleur musculaire (myalgie) s'accompagnant ou non de faiblesse musculaire
- Taux élevé de sucre dans le sang (diabète)
- Réaction au point d'injection (rougeur, ecchymose, douleur, enflure ou saignement)
- Réactions allergiques, y compris éruption cutanée, urticaire (petits boutons rouges accompagnés de démangeaisons) et dans de rares cas, enflure du visage, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke)

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

Conservez le produit au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans son emballage original. Si REPATHA est retiré du réfrigérateur, il doit être conservé à une température ambiante contrôlée maximale de 25 °C, dans l'emballage original, et doit être utilisé dans les 30 jours. Protégez REPATHA de la lumière directe et des températures supérieures à 25 °C. Ne congelez pas le produit. N'agitez pas le produit.

Gardez REPATHA et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments qui n'ont plus d'utilité.

Pour en savoir davantage au sujet de REPATHA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), par l'intermédiaire du programme de soutien aux patients REPÈRE^{MD} Repatha (1-888-Repatha (1-888-737-2842) ou sur le site www.repatha.ca.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 9 décembre 2021