

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Repatha 140 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 140 mg di evolocumab in 1 mL di soluzione.

Repatha è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) (SureClick).

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla e pressoché priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia e dislipidemia mista

Repatha è indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina, oppure
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Repatha è indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'effetto di Repatha sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è ancora stato determinato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare il trattamento con Repatha si devono escludere cause secondarie di iperlipidemia o dislipidemia mista (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

Posologia

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista negli adulti

La dose raccomandata di Repatha è 140 mg ogni due settimane o 420 mg una volta al mese; le due dosi sono clinicamente equivalenti.

Ipercolesterolemia familiare omozigote in adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni

La dose iniziale raccomandata è 420 mg una volta al mese. Dopo 12 settimane di trattamento e in assenza di una risposta clinicamente rilevante, è possibile aumentare la frequenza della somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane. I pazienti sottoposti ad aferesi possono iniziare il trattamento con 420 mg ogni 2 settimane, facendolo coincidere con lo schema dell'aferesi.

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata; per i pazienti con compromissione renale grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²), vedere il paragrafo 4.4.

Pazienti con compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica lieve; per i pazienti con compromissione epatica moderata e grave, vedere il paragrafo 4.4.

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Repatha nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite nell'indicazione per l'ipercolesterolemia primaria e per la dislipidemia mista. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Repatha nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite nell'indicazione per l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Repatha deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea da praticare nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. Si deve effettuare una rotazione dei siti di iniezione e le iniezioni non devono essere eseguite in corrispondenza di aree in cui la cute è sensibile, presenta ecchimosi, rossori o indurimenti. Repatha non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

La dose da 420 mg una volta al mese o una volta ogni 2 settimane deve essere somministrata utilizzando tre penne preriempite, iniettate consecutivamente nell'arco di 30 minuti.

Repatha è destinato all'autosomministrazione da parte del paziente dopo un adeguato addestramento.

La somministrazione di Repatha può anche essere eseguita da un soggetto addestrato alla somministrazione del prodotto.

Ciascuna penna preriempita è esclusivamente monouso.

Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'uso" contenute nella confezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione renale grave (definita come $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafo 5.3). Repatha deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale grave.

Compromissione epatica

Una riduzione dell'esposizione totale ad evolocumab, che può portare ad una diminuzione dell'effetto sulla riduzione del LDL-C, è stata osservata in pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto un attento monitoraggio deve essere garantito in questi pazienti.

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 5.3). Repatha deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica grave.

Gomma naturale secca

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita in vetro contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmaco-farmaco per Repatha.

Nell'ambito degli studi clinici su Repatha è stata studiata l'interazione farmacocinetica tra statine ed evolocumab. Nei pazienti in trattamento concomitante con statine è stato osservato un aumento di circa il 20% della clearance di evolocumab, in parte mediato dall'aumento della concentrazione della Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina di tipo 9 (PCSK9) indotto dalle statine, senza un impatto negativo dell'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Non sono necessari aggiustamenti della dose delle statine quando utilizzate in associazione a Repatha.

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica e farmacodinamica tra Repatha e farmaci ipolipemizzanti diversi dalle statine e da ezetimibe.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Repatha in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Repatha non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con evolocumab.

Allattamento

Non è noto se evolocumab sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti allattati al seno non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Repatha tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di evolocumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sugli endpoint relativi alla fertilità a livelli di esposizione basati sull'area sotto la curva (AUC) molto più elevati rispetto a quelli dei pazienti trattati con evolocumab 420 mg una volta al mese (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Repatha non ha effetti noti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco segnalate più comunemente nel corso degli studi registrativi sull'ipercolesterolemia primaria e sulla dislipidemia mista, alle dosi raccomandate, sono state nasofaringite (4,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,2%), mal di schiena (3,1%), artralgia (2,2%), influenza (2,3%) e nausea (2,1%). Il profilo di sicurezza nella popolazione affetta da ipercolesterolemia familiare omozigote è risultato in linea con quello dimostrato nella popolazione affetta da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi registrativi controllati in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista, e ipercolesterolemia familiare omozigote sono mostrate nella tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 1. Reazioni avverse con Repatha

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Influenza	Comune
	Nasofaringite	Comune
	Infezioni delle alte vie respiratorie	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Rash	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	Comune
	Artralgia	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nel sito di iniezione ¹	Comune

¹ Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni nel sito di iniezione

Le reazioni più frequenti nel sito di iniezione sono state eritema, dolore e lividi in corrispondenza del sito di iniezione.

Popolazione pediatrica

L'esperienza relativa all'uso di Repatha nei pazienti pediatrici è limitata. Negli studi clinici sono stati inclusi 14 pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono state osservate differenze in termini di sicurezza tra gli adolescenti e gli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

La sicurezza e l'efficacia di Repatha nei pazienti pediatrici con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista non sono state stabilite.

Popolazione anziana

Nonostante non siano state osservate problematiche relative alla sicurezza nei pazienti di età superiore ai 75 anni, i dati per questo sottogruppo di età sono limitati.

Negli studi clinici con Repatha, su un totale di 6.026 pazienti, 1.779 (30%) erano di età ≥ 65 anni, mentre 223 (4%) erano di età ≥ 75 anni. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra questi pazienti e pazienti più giovani.

Immunogenicità

Negli studi clinici, lo 0,1 % dei pazienti (7 su 4.846 con iperlipidemia primaria e dislipidemia mista, e 0 su 80 con ipercolesterolemia familiare omozigote) trattati con almeno una dose di Repatha è risultato positivo allo sviluppo di anticorpi leganti (in 4 di questi pazienti la presenza di anticorpi era transitoria). I pazienti che mostravano positività sierica per gli anticorpi leganti sono stati sottoposti ad ulteriore valutazione per rilevare l'eventuale presenza di anticorpi neutralizzanti e nessun paziente è risultato positivo. La presenza di anticorpi leganti anti-evolocumab non ha avuto effetti sul profilo farmacocinetico, sulla risposta clinica o sulla sicurezza di Repatha.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni fino a 300 volte più elevate rispetto a quelle utilizzate nei pazienti trattati con Repatha alla dose di 420 mg una volta al mese.

Non è disponibile un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con Repatha. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto a un trattamento sintomatico e si dovrà ricorrere a misure di supporto secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre sostanze modificatrici dei lipidi, codice ATC: C10AX13

Meccanismo d'azione

Evolocumab si lega selettivamente al PCSK9 e impedisce il legame del PCSK9 circolante con il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR) sulla superficie degli epatociti, evitando così la degradazione del LDLR mediata dal PCSK9. L'aumento dei livelli epatici di LDLR determina riduzioni del colesterolo LDL (C-LDL) sierico.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, Repatha ha determinato una riduzione di PCSK9 circolante, C-LDL, colesterolo totale (CT), ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista.

Una singola somministrazione sottocutanea di Repatha 140 mg o 420 mg ha determinato la soppressione massima di PCSK9 non legato in circolo entro 4 ore, seguita da una riduzione del C-LDL con raggiungimento di un nadir medio nella risposta entro 14 e 21 giorni, rispettivamente. Le variazioni di PCSK9 non legato e di lipoproteine sieriche sono risultate reversibili al termine del trattamento con Repatha. Durante il washout da evolocumab non sono stati osservati aumenti di PCSK9 non legato o di C-LDL superiori al basale, suggerendo che durante il trattamento non si verificano meccanismi compensatori per aumentare la produzione di PCSK9 e di C-LDL.

I regimi con somministrazione sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane e 420 mg una volta al mese sono risultati equivalenti in termini di abbassamento medio del C-LDL (media delle settimane 10 e 12) determinando riduzioni dal basale comprese tra -72 % e -57% in confronto al placebo. Il trattamento con Repatha ha portato a una riduzione simile del C-LDL sia in monoterapia, sia in associazione con altre terapie ipolipemizzanti. L'effetto dell'abbassamento del C-LDL si è mantenuto nel tempo; la maggiore durata misurata è stata di 112 settimane.

Efficacia clinica nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

Il trattamento con Repatha ha determinato, già dopo la prima settimana, una riduzione del C-LDL compresa tra il 55% e il 75% circa, che è stata mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. La risposta massima è stata ottenuta in generale entro 1-2 settimane dalla somministrazione del medicinale alla dose di 140 mg ogni 2 settimane e di 420 mg una volta al mese.

Nel 80-85% di tutti i pazienti trattati con una delle due dosi, Repatha ha dimostrato una riduzione $\geq 50\%$ del C-LDL alla media delle settimane 10 e 12. Fino al 99% dei pazienti trattati con una delle due dosi di Repatha ha raggiunto livelli di C-LDL $< 2,6$ mmol/L e fino al 95% livelli $< 1,8$ mmol/L alla media delle settimane 10 e 12.

A entrambe le dosi, Repatha è risultato efficace in tutti i sottogruppi rispetto al placebo e a ezetimibe, senza mostrare differenze osservabili tra i sottogruppi stessi, suddivisi in base a età, razza, sesso, regione, indice di massa corporea, rischio secondo il National Cholesterol Education Program, attuale stato di fumatore, fattori di rischio per la coronaropatia al basale, anamnesi familiare di coronaropatia prematura, condizione riguardante la tolleranza al glucosio (ovvero diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o nessuna di queste condizioni), ipertensione, dose e intensità del trattamento con statine, PCSK-9 non legato al basale, C-LDL e TG al basale.

Nei pazienti con dislipidemia mista, Repatha ha determinato una riduzione di C-LDL, colesterolo non-HDL, ApoB, CT, Lp(a), C-VLDL, TG, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1 e un aumento del C-HDL.

Repatha è risultato superiore a ezetimibe per quanto riguarda la riduzione di C-LDL, CT, ApoB, colesterolo non-HDL, Lp(a), CT/C-HDL e ApoB/ApoA1.

Utilizzo in associazione a una statina e a una statina con altre terapie ipolipemizzanti

LAPLACE-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco della durata di 12 settimane, condotto su 1.896 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista che sono stati randomizzati a ricevere Repatha in associazione a statine (rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina). Repatha è stato confrontato con placebo nei gruppi rosuvastatina e simvastatina, e con placebo ed ezetimibe nel gruppo atorvastatina.

Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina e rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento del C-HDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo per i gruppi rosuvastatina e simvastatina ($p < 0,05$); ha inoltre determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) rispetto al placebo e a ezetimibe per il gruppo atorvastatina ($p < 0,001$) (vedere tabelle 2 e 3).

RUTHERFORD-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 329 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote in trattamento con terapie ipolipemizzanti. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo ($p < 0,05$) (vedere tabella 2).

Tabella 2: Effetti del trattamento con Repatha rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA 1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi rosuvastatina, simvastatina e atorvastatina combinati)	140 mg Q2W (N = 555)	-72 ^b (-75, -69)	-60 ^b (-63, -58)	-56 ^b (-58, -53)	-41 ^b (-43, -39)	-30 ^b (-35, -25)	-18 ^b (-23, -14)	6 ^b (4, 8)	-17 ^b (-22, -13)	3 ^b (1, 5)	-45 ^b (-47, -42)	-56 ^b (-59, -53)
	420 mg QM (N = 562)	-69 ^b (-73, -65)	-60 ^b (-63, -57)	-56 ^b (-58, -53)	-40 ^b (-42, -37)	-27 ^b (-31, -24)	-22 ^b (-28, -17)	8 ^b (6, 10)	-23 ^b (-28, -17)	5 ^b (3, 7)	-46 ^b (-48, -43)	-58 ^b (-60, -55)
RUTHERFORD-2 (HeFH)	140 mg Q2W (N = 110)	-61 ^b (-67, -55)	-56 ^b (-61, -51)	-49 ^b (-54, -44)	-42 ^b (-46, -38)	-31 ^b (-38, -24)	-23 ^b (-29, -16)	8 ^b (4, 12)	-23 ^b (-29, -15)	7 ^a (3, 12)	-47 ^b (-51, -42)	-53 (-58, -48)
	420 mg QM (N = 110)	-66 ^b (-72, -61)	-60 ^b (-65, -55)	-55 ^b (-60, -50)	-44 ^b (-48, -40)	-31 ^b (-38, -24)	-16 ^b (-23, -8)	9 ^b (5, 14)	-17 ^b (-24, -9)	5 ^a (1, 9)	-49 ^b (-54, -44)	-56 ^b (-61, -50)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista; HeFH = ipercolesterolemia familiare eterozigote; ^a $p < 0,05$ vs. placebo, ^b $p < 0,001$ vs. placebo.

Pazienti intolleranti alle statine

GAUSS-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 307 pazienti intolleranti alle statine o intolleranti a una dose efficace di statine. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL rispetto a ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto a ezetimibe ($p < 0,001$) (vedere tabella 3).

Trattamento senza statine

MENDEL-2 è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo ed ezetimibe della durata di 12 settimane, condotto su 614 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista trattati con Repatha. Il farmaco ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al placebo e a ezetimibe ($p < 0,001$). Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1 e Lp(a) dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto a placebo e a ezetimibe ($p < 0,001$) (vedere tabella 3).

Tabella 3: Effetti del trattamento con Repatha rispetto a ezetimibe in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla media delle settimane 10 e 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
LAPLACE-2 (HMD) (gruppi atorvastatina combinati)	140 mg Q2W (N = 219)	-43 ^c (-50, -37)	-34 ^c (-39, -30)	-34 ^c (-38, -30)	-23 ^c (-26, -19)	-30 ^c (-35, -25)	-1 (-7, 5)	7 ^c (4, 10)	-2 (-9, 5)	7 ^c (4, 9)	-27 ^c (-30, -23)	-38 ^c (-42, -34)
	420 mg QM (N = 220)	-46 ^c (-51, -40)	-39 ^c (-43, -34)	-40 ^c (-44, -36)	-25 ^c (-29, -22)	-33 ^c (-41, -26)	-7 (-20, 6)	8 ^c (5, 12)	-8 (-21, -5)	7 ^c (2, 11)	-30 ^c (-34, -26)	-42 ^c (-47, -38)
GAUSS-2 (intolleranti alle statine)	140 mg Q2W (N = 103)	-38 ^b (-44, -33)	-32 ^b (-36, -27)	-32 ^b (-37, -27)	-24 ^b (-28, -20)	-24 ^b (-31, -17)	-2 (-10, 7)	5 (1, 10)	-3 (-11, 6)	5 ^a (2, 9)	-27 ^b (-32, -23)	-35 ^b (-40, -30)
	420 mg QM (N = 102)	-39 ^b (-44, -35)	-35 ^b (-39, -31)	-35 ^b (-40, -30)	-26 ^b (-30, -23)	-25 ^b (-34, -17)	-4 (-13, 6)	6 (1, 10)	-6 (-17, 4)	3 (-1, 7)	-30 ^b (-35, -25)	-36 ^b (-42, -31)
MENDEL-2 (trattamento senza statine)	140 mg Q2W (N = 153)	-40 ^b (-44, -37)	-36 ^b (-39, -32)	-34 ^b (-37, -30)	-25 ^b (-28, -22)	-22 ^b (-29, -16)	-7 (-14, 1)	6 ^a (3, 9)	-9 (-16, -1)	3 (0, 6)	-29 ^b (-32, -26)	-35 ^b (-39, -31)
	420 mg QM (N = 153)	-41 ^b (-44, -37)	-35 ^b (-38, -33)	-35 ^b (-38, -31)	-25 ^b (-28, -23)	-20 ^b (-27, -13)	-10 (-19, -1)	4 (1, 7)	-9 (-18, 0)	4 ^a (1, 7)	-28 ^b (-31, -24)	-37 ^b (-41, -32)

Legenda: Q2W = una volta ogni 2 settimane, QM = una volta al mese, HMD = ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista;

^a $p < 0,05$ vs. ezetimibe, ^b $p < 0,001$ vs. ezetimibe, ^c p nominale $< 0,001$ vs. ezetimibe.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia primaria e nella dislipidemia mista

DESCARTES è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 52 settimane, condotto su 901 pazienti con iperlipidemia trattati con la sola dieta, con atorvastatina o con atorvastatina in associazione a ezetimibe. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo ($p < 0,001$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti nell'arco di 1 anno, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 52. La riduzione del C-LDL dal basale alla settimana 52 rispetto al placebo è risultata comparabile nei gruppi trattati con le diverse terapie ipolipemizzanti di fondo ottimizzate per il C-LDL e il rischio cardiovascolare.

Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 alla settimana 52 rispetto al placebo ($p < 0,001$) (tabella 4).

Tabella 4: Effetti del trattamento con Repatha rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista - variazione percentuale media dal basale alla settimana 52 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	ApoA1 (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
DESCARTES	420 mg QM (N=599)	-59 ^b (-64, -55)	-50 ^b (-54, -46)	-44 ^b (-48, -41)	-33 ^b (-36, -31)	-22 ^b (-26, -19)	-29 ^b (-40, -18)	5 ^b (3, 8)	-12 ^b (-17, -6)	3 ^a (1, 5)	-37 ^b (-40, -34)	-46 ^b (-50, -43)

Legenda: QM = una volta al mese; ^a p nominale $< 0,001$ vs. placebo, ^b $p < 0,001$ vs. placebo.

OSLER e OSLER-2 sono due studi di estensione in aperto, randomizzati, controllati, attualmente in corso, con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha in pazienti che hanno completato il trattamento in uno studio principale. In ciascuno studio di estensione, i pazienti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 a ricevere Repatha più la terapia standard (gruppo evolocumab) o la sola terapia standard (gruppo di controllo) per il primo anno di studio. Al termine del primo anno (settimana 52 nell'OSLER e settimana 48 nell'OSLER-2), i pazienti sono risultati eleggibili a iniziare il periodo di trattamento con Repatha in cui tutti i pazienti possono ricevere Repatha in aperto per altri 4 anni (OSLER) o per un altro anno (OSLER-2).

Nello studio OSLER sono stati arruolati 1.324 pazienti in totale. Repatha 420 mg una volta al mese ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 e alla settimana 52 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti per 124 settimane, come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 nello studio principale alla settimana 112 nell'estensione in aperto. Nello studio OSLER-2 sono stati arruolati 2.928 pazienti in totale. Repatha ha determinato una riduzione significativa del C-LDL dal basale alla settimana 12 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Gli effetti del trattamento sono stati mantenuti come dimostrato da una riduzione del C-LDL dalla settimana 12 alla settimana 24 nell'estensione in aperto. Repatha ha determinato una riduzione significativa di CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, C-VLDL, TG e Lp(a), nonché un aumento di C-HDL e ApoA1 dal basale alla settimana 52 nell'OSLER e alla settimana 24 nell'OSLER-2 rispetto al controllo (p nominale $< 0,001$). Il C-LDL e altri parametri lipidici sono tornati ai valori basali entro 12 settimane dopo la sospensione del trattamento con Repatha all'inizio dell'OSLER o dell'OSLER-2, senza evidenze di rebound.

TAUSSIG è uno studio di estensione in aperto, multicentrico, della durata di 5 anni attualmente in corso, con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Repatha in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti con ipercolesterolemia familiare severa, compresa l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Nello studio TAUSSIG sono stati arruolati 102 pazienti con ipercolesterolemia familiare severa e 96 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Tutti i pazienti nello studio sono stati inizialmente trattati con Repatha 420 mg una volta al mese, ad eccezione dei pazienti trattati con aferesi al momento dell'arruolamento che hanno iniziato il trattamento con Repatha 420 mg ogni 2 settimane. Nei pazienti non sottoposti ad aferesi era possibile aumentare la frequenza di somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane in base alla risposta determinata dal C-LDL e ai livelli di PCSK9. L'impiego a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato dalla riduzione del C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa (tabella 5).

Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare severa.

Tabella 5: Effetto di Repatha sul C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare severa. Variazione percentuale mediana dal basale alla settimana 36 dell'OLE

Popolazione di pazienti (N)	Settimana 12 OLE (n = 16)	Settimana 24 OLE (n = 8)	Settimana 36 OLE (n = 5)
FH severa (N = 102)	-47	-45	-48

Legenda: OLE = estensione in aperto, N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con ipercolesterolemia familiare severa in un'analisi ad interim

La rilevanza clinica, inclusa la sicurezza a lungo termine, del mantenimento prolungato di livelli molto bassi di C-LDL (ovvero < 0,65 mmol/L [< 25 mg/dL]) non sono ancora state dimostrate. I dati disponibili dimostrano che non esistono differenze clinicamente rilevanti tra il profilo di sicurezza dei pazienti con livelli di C-LDL < 0,65 mmol/L e quello dei pazienti con livelli di C-LDL più elevati, vedere paragrafo 4.8.

Efficacia clinica nell'ipercolesterolemia familiare omozigote

TESLA è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 12 settimane, condotto su 49 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote di età compresa tra 12 e 65 anni. Repatha 420 mg una volta al mese, in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti (ad es. statine, sequestranti degli acidi biliari), ha ridotto in modo significativo i livelli di C-LDL e ApoB alla settimana 12 rispetto al placebo ($p < 0,001$) (tabella 6). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto del trattamento della somministrazione [di Repatha] nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 6: Effetti del trattamento con Repatha rispetto al placebo in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 12 (% , IC 95%)

Studio	Regime posologico	C-LDL (%)	Colesterolo non-HDL (%)	Apo B (%)	CT (%)	Lp(a) (%)	C-VLDL (%)	C-HDL (%)	TG (%)	Rapporto CT/C-HDL %	Rapporto ApoB/ApoA1 %
TESLA (HoFH)	420 mg QM (N = 33)	-32 ^b (-45, -19)	-30 ^a (-42, -18)	-23 ^b (-35, -11)	-27 ^a (-38, -16)	-12 (-25, 2)	-44 (-128, 40)	-0,1 (-9, 9)	0,3 (-15, -16)	-26 ^a (-38, -14)	-28 ^a (-39, -17)

Legenda: HoFH = ipercolesterolemia familiare omozigote, QM = una volta al mese; ^a p nominale < 0,001 vs. placebo, ^bp < 0,001 vs. placebo.

Efficacia a lungo termine nell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Nello studio TAUSSIG, l'utilizzo a lungo termine di Repatha ha dimostrato un effetto del trattamento mantenuto nel tempo, come dimostrato da una riduzione del C-LDL del 20 – 30 % circa nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote non sottoposti ad aferesi e del 15 – 25 % nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sottoposti ad aferesi (tabella 7). Anche le variazioni degli altri parametri lipidici (CT, ApoB, colesterolo non-HDL, CT/C-HDL e ApoB/ApoA1) hanno dimostrato un effetto prolungato della somministrazione a lungo termine di Repatha nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Le riduzioni del C-LDL e le variazioni degli altri parametri lipidici in 13 pazienti adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) con ipercolesterolemia familiare omozigote sono comparabili a quelle osservate nella popolazione globale dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Tabella 7: Effetto di Repatha sul C-LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote - variazione percentuale media dal basale alla settimana 36 dell'OLE

Popolazione di pazienti (N)	Settimana 12 OLE	Settimana 24 OLE	Settimana 36 OLE
HoFH (N = 96)	-20 (n = 70)	-23 (n = 46)	-24 (n = 30)
Non sottoposti ad aferesi (N = 65)	-22 (n = 46)	-24 (n = 33)	-24 (n = 27)
Sottoposti ad aferesi (N = 31)	-17 (n = 24)	-20 (n = 13)	-21 (n = 3)

Legenda: OLE = estensione in aperto; N (n) = numero di pazienti valutabili (N) e pazienti con valori LDL osservati a una visita programmata specifica (n) nel gruppo con HoFH in un'analisi ad interim

L'effetto di Repatha sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è stato ancora dimostrato.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Repatha in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della dislipidemia mista.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Repatha in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del colesterolo elevato.

I dati relativi all'uso di Repatha nella popolazione pediatrica sono limitati. Negli studi clinici sono stati inclusi 14 pazienti adolescenti di età compresa tra i 12 e i 18 anni affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono state osservate differenze complessive in termini di sicurezza o efficacia tra gli adolescenti e gli adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg o 420 mg di Repatha ad adulti sani, le concentrazioni sieriche massime mediane sono state raggiunte in 3 - 4 giorni. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 140 mg ha determinato una C_{max} media (DS) pari a 13,0 (10,4) $\mu\text{g/mL}$ e un' AUC_{ult} media (DS) pari a 96,5 (78,7) giorno $\cdot\mu\text{g/mL}$. La somministrazione di una singola dose sottocutanea da 420 mg ha determinato una C_{max} media (DS) pari a 46,0 (17,2) $\mu\text{g/mL}$ e un' AUC_{ult} media (DS) pari a 842 (333) giorno $\cdot\mu\text{g/mL}$. Tre dosi sottocutanee da 140 mg sono risultate bioequivalenti rispetto ad una singola dose sottocutanea da 420 mg. Da modelli farmacocinetici è stato determinato che la biodisponibilità assoluta dopo somministrazione s.c. è pari al 72%.

È stato stimato che, dopo una singola dose endovenosa da 420 mg di Repatha, il volume di distribuzione medio (DS) allo steady-state è pari a 3,3 (0,5) L, suggerendo una limitata distribuzione tissutale di evolocumab.

Biotrasformazione

Repatha è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, con conseguente degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

Evolocumab ha un'emivita effettiva stimata compresa tra 11 e 17 giorni.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) in trattamento con una statina ad alta dose, l'esposizione sistemica a evolocumab è stata lievemente inferiore rispetto a quella osservata nei soggetti in trattamento con una statina a dose da bassa a moderata (rapporto AUC_{ult} 0,74 [IC 90% 0,29; 1,9]). Un aumento della clearance del 20% circa è in parte mediato dall'aumento della concentrazione del PCSK9 provocato dalle statine; ciò non ha avuto alcun impatto negativo sull'effetto farmacodinamico di evolocumab sui lipidi. Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato l'assenza di differenze evidenti nelle concentrazioni sieriche di evolocumab nei pazienti con ipercolesterolemia (ipercolesterolemia non familiare o familiare) in trattamento concomitante con statine.

Linearità/non linearità

Dopo una singola dose endovenosa da 420 mg, è stata stimata una clearance sistemica media (DS) di 12 (2) mL/ora. Negli studi clinici in cui sono state effettuate somministrazioni sottocutanee ripetute nell'arco di 12 settimane, con regimi posologici pari o superiori a 140 mg, sono stati osservati aumenti dell'esposizione proporzionali alla dose. È stato osservato un accumulo di circa 2-3 volte nelle concentrazioni sieriche minime (C_{min} [DS] 7,21 [6,6]) in seguito alla somministrazione di dosi da 140 mg ogni 2 settimane o di dosi da 420 mg una volta al mese (C_{min} [DS] 11,2 [10,8]), e lo steady-state è stato raggiunto entro 12 settimane di trattamento.

Non sono state osservate variazioni tempo-dipendenti delle concentrazioni sieriche nell'arco di un periodo di 124 settimane.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati integrati dagli studi clinici su Repatha non ha rilevato la presenza di differenze nella farmacocinetica di evolocumab tra i pazienti con compromissione renale di entità lieve o moderata e quelli che non presentavano alcuna alterazione della funzionalità renale. Non sono stati condotti studi su Repatha nei pazienti con compromissione renale grave (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A). Sono state studiate dosi sottocutanee singole di Repatha da 140 mg in 8 pazienti con compromissione epatica lieve, in 8 pazienti con compromissione epatica moderata e in 8 soggetti sani. Benché l'esposizione a evolocumab sia risultata del 40-50% circa inferiore a quella osservata nei soggetti sani, i livelli di PCSK9 al basale nonché il grado e l'andamento della sua neutralizzazione nel corso del tempo nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata sono risultati simili a quanto rilevato nei volontari sani. Questo ha determinato una riduzione assoluta del C-LDL di entità e con un andamento nel tempo simili. Non sono stati condotti studi su Repatha nei pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.4).

Peso Corporeo

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è risultato una covariata significativa che influenza le concentrazioni di evolocumab anche se non ha alcun impatto sulla riduzione del colesterolo LDL-C. Dopo somministrazione ripetuta sottocutanea di 140 mg ogni 2 settimane le concentrazioni alla settimana 12 sono state, in pazienti di 69 e 93 kg, rispettivamente del 147% superiori e del 70% inferiori rispetto alla concentrazione di un soggetto tipo con peso di 81 kg. Minore impatto del peso corporeo è stato osservato con la somministrazione sottocute di evolocumab alla dose mensile di 420 mg

Altre popolazioni speciali

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose in base all'età, alla razza o al sesso. È stata osservata un'influenza del peso corporeo sulla farmacocinetica di evolocumab, che non ha tuttavia determinato effetti osservabili sulla riduzione dei livelli di C-LDL. Non sono pertanto necessari aggiustamenti della dose in base al peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei criceti, evolocumab non è risultato cancerogeno a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg una volta al mese. Non sono state eseguite valutazioni sulla potenziale mutagenicità di evolocumab.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile o femminile in esemplari di criceto e di scimmie cynomolgus a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Nella scimmia cynomolgus non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embriofetale o postnatale (fino a 6 mesi di vita) a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese.

Ad esclusione di una riduzione della risposta anticorpale dipendente dalle cellule T osservata nella scimmia cynomolgus immunizzata con KLH dopo 3 mesi di trattamento con evolocumab, non sono stati osservati effetti indesiderati nel criceto (fino a 3 mesi) e nella scimmia cynomolgus (fino a 6 mesi) con esposizioni molto più elevate rispetto a quelle di pazienti trattati con la dose di 420 mg una volta al mese. In questi studi è stato osservato l'effetto farmacologico desiderato, ossia la riduzione del C-LDL e del colesterolo totale, che è risultato reversibile al termine del trattamento.

In seguito all'utilizzo in associazione a rosuvastatina per 3 mesi nella scimmia cynomolgus, non sono stati osservati effetti indesiderati a esposizioni molto più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati alla dose di 420 mg di evolocumab una volta al mese. Le riduzioni dei livelli sierici di C-LDL e colesterolo totale sono state più accentuate di quelle osservate in precedenza con evolocumab in monoterapia e sono risultate reversibili al termine del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Prolina
Acido acetico glaciale
Polisorbato 80
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta tolto dal frigorifero, Repatha può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) nella confezione originale e deve essere utilizzato entro 1 settimana.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una soluzione da 1 mL in una penna preriempita monouso contenente una siringa di vetro tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile.

Il cappuccio dell'ago della penna preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice, vedere paragrafo 4.4).

Confezioni da una, due, tre o confezione multipla da sei (confezione 3x2) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata. Non iniettare la soluzione se contiene particelle o se è torbida o di colore alterato. Per evitare problemi in corrispondenza del sito di iniezione, prima di praticare l'iniezione, lasciare che la penna preriempita raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C). Iniettare l'intero contenuto della penna preriempita. La penna preriempita è studiata per erogare l'intero contenuto come dose fissa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1016/002 - 1 penna preriempita
EU/1/15/1016/003 - 2 penne preriempite
EU/1/15/1016/004 - 3 penne preriempite
EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) penne preriempite (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.